EXTREME CALCIUM : PHOSPHOR VERHÄLTNISSE IN DER DIÄT BEI CALLITHRIX JACCHUS: EINE STUDIE ZUM CALCIUM-, PHOSPHOR- UND VITAMIN D-BEDARF

BIRGIT KASPAR

Diss. München
1984

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische Chemie
und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. H. Zucker

EXTREME CALCIUM : PHOSPHOR VERHÄLTNISSE IN DER DIÄT BEI CALLITHRIX JACCHUS: EINE STUDIE ZUM CALCIUM-, PHOSPHOR-UND VITAMIN D-BEDARF.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Birgit Kaspar
aus
Sarstedt

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. W. Leidl
Referent:	Prof. Dr. H. Zucker
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Meinem Bruder

Matthias

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	PROBLEMSTELLUNG	3
3.	LITERATUR	5
3.1.	Die Regulation der Calciumhomöostase	5
3.1.1.	Parathormon (PTH), Vitamin D und Calcitonin (CT)	5
3.1.2.	Interaktionen von Parathormon und Vitamin D	10
3.2.	Ernährungsbedingte Knochenerkrankungen	11
3.2.1.	Rachitis und Osteomalazie	11
3.2.2.	Hyperparathyreoidismus	13
3.2.3.	Hypervitaminose D	14
3.2.4.	Osteoporose	15
3.3.	Vitamin D_3, Ca und P beim Neuweltaffen - Erfahrungen, Untersuchungen, Blutparameter	16
4.	MATERIAL UND METHODEN	21
4.1.	Versuchstiere und Haltungsbedingungen	21
4.2.	Versuchsplanung und Versuchsdurchführung	22
4.3.	Versuchsdiäten	25
4.4.	Versuchsparameter	28
4.5.	Statistische Methoden	31
5.	ERGEBNISSE	32
5.1.	Verzehr, Gewichtsentwicklung und Allgemeinzustand	32
5.2.	Blutparameter der Versuchstiere	35
5.2.1.	Kreatinin	35
5.2.2.	Calcium (Ca)	42
5.2.3.	Phosphor (P)	44
5.2.4.	Alkalische Phosphatase (AP)	46
5.2.5.	25(OH)D	48
5.2.6.	Parathormon (PTH)	51

		Seite
5.3.	Blutparameter der Vergleichstiere	54
5.4.	Die Abhängigkeit der gemessenen Blutparameter von Vitamin D_3-Gaben	56
6.	DISKUSSION	59
6.1.	Blutparameter und Allgemeinbefinden	59
6.2.	Röntgenologische Untersuchungen	66
6.3.	Mögliche Ursachen des hohen Vitamin D_3-Bedarfs	67
7.	ZUSAMMENFASSUNG	69
	SUMMARY	71
8.	LITERATURVERZEICHNIS	73
	ANHANG	
	LEBENSLAUF	

1. EINLEITUNG

Krallenaffen (Callithricidae) gehören zu der Primatenteilordnung der Neuweltaffen. Ihre relativ wenig aufwendige Haltung, ihre geringe Körpergröße mit einem Gewicht von bis zu 600 g, eine für Primaten kurze Trächtigkeitsdauer (5 Monate) und eine hohe Reproduktionsrate (Zwillinge) machen sie zu einem begehrten Versuchstier. Sie werden heute unter anderem erfolgreich in der Virusforschung, in der teratologischen,toxikologischen und in der endokrinologischen Forschung eingesetzt.

Da der Export der Tiere aus den Herkunftsländern Brasilien, Bolivien und Peru inzwischen strikt eingegrenzt und Zugriffe nur noch über ein offizielles Fangkontingent möglich sind, müssen ständig verbesserte Haltungs- und Ernährungsbedingungen dazu beitragen, den Bedarf durch erfolgreiche Zuchtkolonien zu sichern. Freilandbeobachtungen und Untersuchungen des Mageninhalts geben zwar grobe Anhaltspunkte über die Art der aufgenommenen Nahrung, nicht aber über den qualitativen und quantitativen Nährstoffbedarf. In der Natur besteht die Nahrung der Krallenaffen aus Früchten, Blüten, Blättern, Nüssen, Samen, Insekten, Vogeleiern und kleinen Wirbeltieren (NAPIER u. NAPIER, 1967; KAUMANNS, 1982; KINGSTON, 1969; THORINGTON, 1970). Sie gehören also zu den Omnivoren.

Diese Tiere in Gefangenschaft mit einer Diät zu füttern, die weitgehend ihrer mutmaßlichen Nahrung in der Natur entspricht, ist sehr arbeits- und kostenaufwendig. Es birgt ausserdem die Gefahr, daß die Tiere sich aus dem angebotenen Nahrungsspektrum das jeweils Schmackhafteste aussuchen und somit Nährstoffdefizite entstehen. Versuchstiere für die medizinische Forschung sollten außerdem möglichst definiert und einheitlich ernährt werden.

Bisher wurden einige Krallenaffendiäten entwickelt (FLURER et al., 1983; HIDDELSTONE, 1975; WIRTH et al., 1979; WIRTH

u. BUSELMAIER, 1982), die sich mit oder ohne diätetischen Ergänzungen - z.B. regelmäßige Obstgaben - mehr oder weniger gut über kürzere Zeiträume bewährt haben. Doch treten generell noch relativ häufig Erkrankungen ungeklärter Genese auf.

Exakte Bedarfsuntersuchungen über einzelne kritische Nährstoffe, z.B. Protein, Calcium, Phosphor oder Vitamine und Spurenelemente fehlen bisher.

2. PROBLEMSTELLUNG

Im Jahr 1977 wurde die Krallenaffenkolonie des Max von Pettenkofer- Instituts mit einigen wenigen Tieren gegründet. Durch besonders in den ersten Jahren erfolgten Zukauf und durch recht erfreuliche Zuchtergebnisse konnte die Kolonie bis Mitte des Jahres 1983 auf etwa 450 Tiere erweitert werden.

Nachdem die Tiere anfänglich aufwendig mit einem Brei aus Babynahrung, Casein, Haferflocken, Vitaminzusätzen und zusätzlich viel frischen Früchten versorgt wurden, wurde schon bald eine akzeptable Koloniediät entwickelt. Zahlreiche Veränderungen wurden im Lauf der Zeit vorgenommen, bis eine Diät in Pelletform entstand, die von den Tieren in befriedigender Weise akzeptiert wird und keinen offensichtlichen Mangel an einem Nährstoff aufweist (FLURER et al., 1983).

Als besonders kritisch bei Krallenaffen gilt der Vitamin D-Bedarf. Während der Tagesbedarf bei unseren Haustieren in einem Bereich von 4 - 10 IE Vitamin D/kg Körpergewicht bzw. 500 - 2000 IE/kg Futter liegt, werden für Neuweltaffen oft bis zu 100fach höhere Vitamin D_3-Gaben als bewährt empfohlen (siehe 3.3.).

Anfänglich wurden mit Einführung der pelletierten Koloniediät 2640 IE Vitamin D_3 ($\hat{=}$ 100 IE / kg KGW /Tag) verfüttert. Tiere mit schlechtem Futterverzehr und Familien, in denen hochträchtige oder laktierende Weibchen waren, erhielten zusätzlichen Babybrei mit Vitamin D_3-Zusatz ($\hat{=}$ 60 IE /kg KGW /Tag). Im Juli 1982 wurde der Vitamin D_3-Gehalt in der Koloniediät auf 1000 IE reduziert, nachdem sich bei über 100 Tieren nach einer einjährigen Versorgung mit diesem Vitamin D_3-Gehalt keine Mangelerscheinungen bemerkbar gemacht hatten.

Ein noch nicht geklärtes Phänomen in der Kolonie ist das wiederholte Auftreten von Frakturen. Routinemäßig wird das

Körpergewicht alle 3 Monate kontrolliert, bei Tieren mit schlechtem Allgemeinbefinden in kürzeren Zeitabständen. Trotz großer Erfahrung von Seiten des Personals passiert es immer wieder, daß Tiere dabei verletzt werden. So traten seit Bestehen der Kolonie bei 12 Tieren Frakturen beim Herausfangen aus dem Käfig auf. Weitere 12 Tiere, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens und ihrer auffällig gekrümmten Haltung geröntgt wurden, zeigten im Röntgenbild schwache Kontraste der Knochen, in 6 Fällen bestand der Verdacht auf eine Fraktur im Lendenwirbel-Kreuzbeinbereich . Bei zum Vergleich geröntgten Tieren mit gutem Allgemeinbefinden zeigten die Knochen deutliche Kontraste.

Auffallend ist, daß es sich bei diesen Tieren fast ausschließlich um Tiere der Species Callithrix jacchus und Saguinus labiatus handelt. Lediglich ein Tier der Species Saguinus fuscicollis erlitt eine Fraktur, während bei keinem Tier der Species Saguinus mystax jemals der Verdacht auf eine Fraktur bestand.

Zur Klärung der Frage, ob den Erkrankungen diätetische Ursachen zugrunde liegen, wurden die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen an 19 Tieren der Species Callithrix jacchus durchgeführt. Es sollte ermittelt werden, in welcher Höhe Krallenaffen auf die Zufuhr von Vitamin D angewiesen sind, und ob sie eher einen Calcium-Überschuß bzw. Phosphor-Mangel oder einen Phosphor-Überschuß mit gleichzeitigem Calcium-Mangel tolerieren können. Damit sollte ein erster Schritt getan werden zur Beantwortung der Frage, ob diese Tiere eher ein enges oder weites Ca : P-Verhältnis benötigen bzw. tolerieren. Außerdem sollte ein erster Beitrag zur Ermittlung des Bedarfs an Calcium, Phosphor und Vitamin D_3 geleistet werden.

Ziel dieser ersten Untersuchung war es, den Einfluß extremer Calcium- und Phosphorzufuhr nach Vitamin D-Depletion und Repletion auf die Serumkonzentrationen von Calcium, anorganischem Phosphor, alkalischer Phosphatase, Parathormon und 25(OH)Vitamin D_3 zu prüfen.

3. LITERATUR

3.1. Die Regulation der Calciumhomöostase

3.1.1. Parathormon (PTH), Vitamin D und Calcitonin (CT)

Die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase wird gewährleistet durch die kontinuierliche Zufuhr von Calcium mit der Nahrung, durch einen ständigen Ein- und Ausbau aus verschiedenen Geweben - wobei das Skelettsystem als Depotorgan die wichtigste Rolle spielt - und durch die Ausscheidung über die Exkrete. Die wichtigsten Regulatoren sind Parathormon, Vitamin D und Calcitonin.

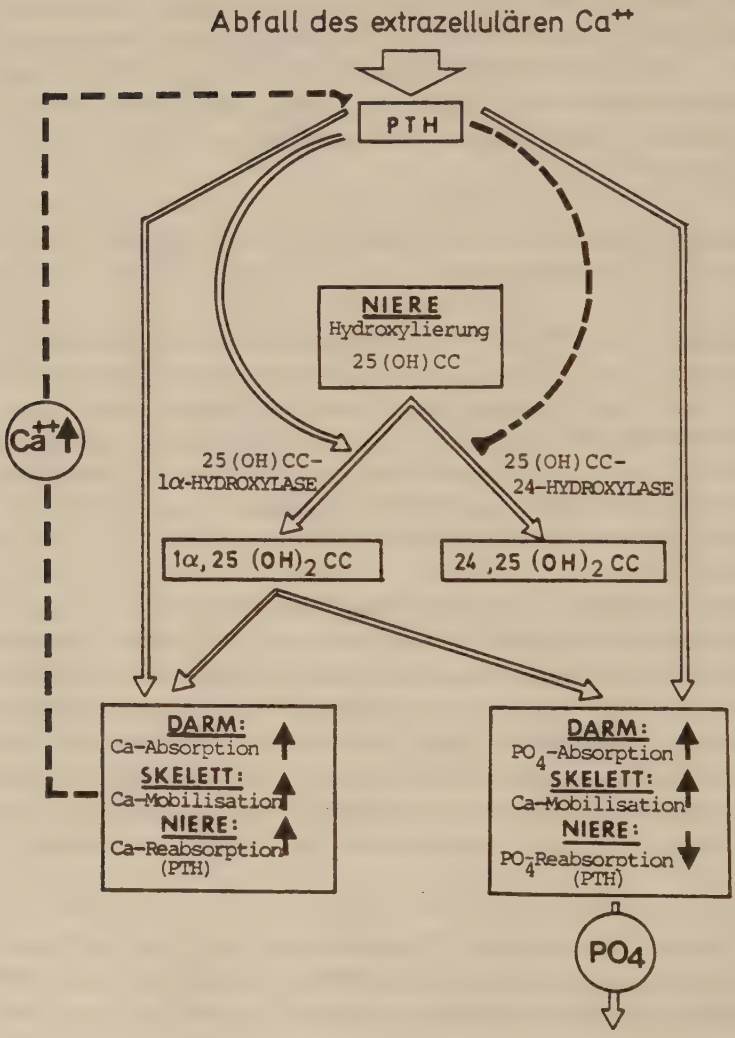
Abbildung 1 gibt einen Überblick über die hormonelle Regulation des Calciumspiegels.

Parathormon, das Hormon der Nebenschilddrüse sichert die Homöostase des Calcium- und Phosphor-Haushaltes, indem es die Funktionen verschiedener Zielorgane miteinander verknüpft: die Niere und den Darm als Transportsystem dieser Elektrolyte sowie das Skelett als Mineralstoffdepot. Physiologische Konzentrationen von PTH bewirken in Kombination mit Calcitonin und Vitamin D eine ausgeglichene Calciumbilanz.

Durch Stimulierung der 25(OH)D-1α-Hydroxylase in der Niere erhöht PTH die Resorption von Calcium aus dem Darm, ermöglicht die Calciumrückresorption über die distalen Tubuli der Niere (STAMP, 1982) und die tubuläre Phosphatrückresorption (LAVENDER u. PULLMANN, 1963). Gesteigerte PTH-Sekretion hingegen führt zur Stimulation und Proliferation der Osteoklasten (TOFT u. TALMAGE, 1960), zu vermehrtem Knochenabbau und damit zur periosteozytären Demineralisation (GEDALIA u. KLETTER, 1964).

PTH ist ein Protein aus 84 Aminosäuren mit einem Mol-Gewicht von 8500 Daltons (NIALL et al., 1970). Es wird in den Epithelkörperchen als Prä-Pro-PTH synthetisiert und nach Abspaltung

Abb. 1: Regulation der renalen 1α-Hydroxylierung des 25(OH) Vitamin D_3, durchgezogene Linien repräsentieren positive, unterbrochene Linien hemmende Wirkungen (HEIDBREDER, 1978).



einiger Aminosäuren sezerniert. In der peripheren Zirkulation zerfällt es innerhalb von wenigen Minuten in verschiedene Fragmente. Die biologische Wirkung ist an die 34 Aminosäuren des N-terminalen Endes (PTH 1-34) gebunden (DI BELLA et al., 1976; TREGEAR et al., 1973). Mittelstücke und das carboxyterminale Fragment, wie z.B. PTH (28-24) (ROSENBLATT et al., 1977) und PTH (53-84) (ROSENBLATT et al., 1978) zeigen keine biologische Aktivität.Zirkulierendes PTH und die entstehenden Bruchstücke sind immunologisch heterogen. Abhängig von dem bei der Bestimmung verwendeten Antiserum variieren die Werte für das i.PTH (= im Immunoradioassay bestimmtes PTH) (BERSON u. YALAW, 1968). So ist es zu erklären, daß bis heute noch kein einheitlicher i.PTH-Standard verwendet wird. Aufgrund der längeren Halbwertszeit bilden die inaktiven COOH-terminalen Fragmente den Hauptanteil der zirkulierenden Bruchstücke. Assaysysteme, die dieses Fragment bestimmen, scheinen gut geeignet (MARSCHNER et al., 1981; WOOD et al., 1980).

Biosynthese und Sekretion von PTH wird durch das Absinken des extrazellulären Calciumspiegels bestimmt (ARNAUD et al., 1971; BLUM et al., 1974; FISCHER et al., 1973; REISS et al., 1970; SHERWOOD et al., 1968).

Die Wirkung von PTH auf zellulärer Ebene verläuft wie die vieler Peptidhormone über die Aktivierung der Adenylatzyklase (RASMUSSEN u. BORDIER, 1973).

Vitamin D_2 bzw. Vitamin D_3 wird nach Aufnahme mit der Nahrung unverestert in der Cylomikronenfraktion durch die Darmwand transportiert (DUELAND et al, 1982). Endogen entsteht Vitamin D_3 aus 7-Dehydrocholesterin, das unter UV-Strahlung in Cholecalciferol übergeht. Das intestinal resorbierte oder endogen synthetisierte Vitamin D gelangt in die Leber und wird dort auf enzymatischem Weg zu 25(OH)D hydroxyliert. Anschließend wird es in der Niere in die eigentlich aktive Form, das $1,25(OH)_2D$ umgewandelt (FRASER u. KODICEK, 1970). $1,25(OH)_2D$, auch antirachitisches Hormon genannt, übt einen

Einfluß auf die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption aus, erhöht die Rückresorption von Calcium und Phosphor in der Niere (WASSERMAN u. FULLMER, 1983) und bewirkt die Freisetzung von Calcium und Phosphor aus dem Knochen (DELUCA, 1979).

Vitamin D kommt in der Natur als Vitamin D_2 und D_3 vor; diese unterscheiden sich in ihrer chemischen Konstruktion nur wenig und sind hochdruckflüssigkeitschromatographisch trennbar.

Nachdem man anfänglich der Meinung war, Vitamin D_2 und D_3 seien in ihrer antirachitischen Wirkung äquivalent (WINDAUS et al., 1936), stellte KARG (1953) bei der Ratte eine um 33% höhere Wirksamkeit von D_3 gegenüber D_2 fest. Vor allem in ihrer antirachitischen Wirkung beim Vogel bestehen quantitative Unterschiede: Während CHEN und BOSMAN (1964) bei der Heilung rachitischer Küken eine um 8 - 11fach niedrigere Wirksamkeit von Vitamin D_2 gegenüber Vitamin D_3 feststellen, fand JELINEK (1964) ein entsprechendes Wirkungsverhältnis von 1 : 33. Auch bei Neuweltaffen sind Wirksamkeitsunterschiede von Vitamin D_2 und Vitamin D_3bekannt. 1963 fanden STARE et al., daß junge Klammerschwanzaffen, die zu den Neuweltaffen gehören, an Demineralisation des Knochens litten, wenn ihre Diät Vitamin D_2 enthielt, diese Krankheit durch Vitamin D_3 jedoch verhindert wurde.

25(OH)D wird im Serum an ein Protein, das Transcalciferin (= group specific component protein), gebunden und stellt so die Speicherform des Vitamin D dar (BOUILLON et al., 1976a). Während beim Menschen Transcalciferin ein γ-Globulin ist, wandert es bei einigen Neuweltaffen (Cebus albifrons, Cebus capucinus, Cebus apella) in der Elektrophorese mit den Albuminen (BOUILLON et al., 1976b; EDELSTEIN et al., 1973).

Bei Vögeln, Fischen, Reptilien und Monotremen wurde eine erhöhte Bindungsaffinität des 25(OH)D_3 im Vergleich mit 25(OH)D_2 zum Protein gefunden (HAY u. WATSON, 1977; BELSEY et al., 1974). Das Transportprotein des Neuweltaffen, des Altweltaffen, des

Menschen, des Rindes und der Ratte bindet 25(OH)D_2 und 25(OH)D_3 jedoch mit derselben Affinität (HAY u. WATSON, 1975).

Die Bestimmung des 25(OH)D im Serum stellt eine geeignete Methode zur Erfassung des Vitamin D-Status dar (EDELSTEIN, 1974). WASSERMAN und TAYLOR (1966) fanden, daß Vitamin D_3 die Bildung eines CaBP*im Bürstensaum des Dünndarmepithels bei rachitischen Hühnern induziert. Seitdem konnte das Vitamin D-induzierte CaBP bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen werden. Beim Neuweltaffen der Species Saimirus sciureus und Cebus albifrons induziert Vitamin D_3, nicht jedoch Vitamin D_2, im Duodenum, Jejunum und Ileum die Bildung dieses CaBP (HUNT u. GARCIA, 1967; WASSERMAN u. TAYLOR, 1971). Zwischen der Konzentration von CaBP und dem tatsächlichen Calciumtransport besteht eine hohe positive Korrelation. Der aktive Calcium-Transport wird durch CaBP vermittelt (WASSERMAN u. CORRADINO, 1973), der Transportmechanismus ist allerdings noch unklar (WASSERMAN u. FULLMER, 1983).

Calcitonin, ein Polypeptidhormon bestehend aus 32 Aminosäuren, wird vorwiegend in den parafollikulären Zellen = C-Zellen der Schilddrüse, daneben im Thymus und in der Nebenschilddrüse, gebildet. COPP et al. (1962) entdeckten CT als ein Serum-Calcium-und Serum-Phosphor-senkendes Hormon.

Das Hormon greift primär am Skelett an, wahrscheinlich durch Hemmung der Calcium-Mobilisation (ANAST et al., 1967). CT stimuliert wie PTH die Adenylatzyklase (BRAND, 1982).

Beim Säugetier ist CT in der Trächtigkeit und in der Laktation erhöht. Es hat seine größte physiologische Bedeutung in Zeiten besonders hohen Calciumbedarfs und besitzt dann eine Schutzfunktion, um einen excessiven Abbau von Calcium aus dem Skelettsystem zu verhindern (BARLET, 1982).

Ob Calcitonin bei der Sicherung der Calciumhomöostase in Zeiten, in denen der gesunde Körper keinen erhöhten Stoffwechselbelastungen ausgesetzt ist, eine große Rolle spielt, wird in letzter Zeit in Frage gestellt. (FISCHER et al., 1975).

* Calcium-bindendes Protein

3.1.2. Interaktionen zwischen Parathormon und Vitamin D (siehe Abb.1)

Parathormon stimuliert die 25(OH)D-1αHydroxylase in der Niere. Das von dieser Hydroxylase gebildete $1,25(OH)_2D$ stimuliert die Bildung des CaBP (DELUCA u. SCHNOES, 1976). Der durch die vermehrte Resorption angehobene Calcium-Spiegel wiederum hat einen hemmenden Effekt auf die Sekretion von PTH. Parathyreodektomierte Ratten, auch wenn sie hypocalcämisch sind, bilden stattdessen 24, $25(OH)_2D$, das keine CaBP-induzierende Wirkung hat (MAWER, 1982).

Daß aber auch umgekehrt Interaktionen zwischen Vitamin D und oder einem Vitamin D-Metaboliten und der Parathormonsekretion bestehen, wurde deutlich, als FISCHER et al (1973) mit Ca-Infusionen ohne Vitamin D_3-Gaben bei hypocalzämisch-rachitischen Kindern keine Parathormondepression erzielen konnte. Durch Gaben von Vitamin D_3 jedoch normalisierte sich der erhöhte PTH-Spiegel.

Während CHERTOW et al. (1975) einen hemmenden Effekt von $1,25(OH)_2D_2$ auf die Parathormonsekretion fand, konnte CANTERBURY et al. (1975) an Versuchen mit Hunden das Gegenteil beweisen. Einen hemmenden Effekt von 24, $25(OH)_2D_3$ auf die PTH-Sekretion fanden CANTERBURY et al.(1975) und CARE et al., (1977). DIETEL et al. (1979) jedoch konnten keinen Effekt von 24, $25(OH)_2D_3$ auf die PTH-Sekretion nachweisen. Ob und welchen Effekt - und unter welchen Bedingungen - die Vitamin D_3-Metaboliten auf die Parathormonsekretion ausüben, ist also noch unsicher.

Während eine Suppression von PTH über einen angehobenen Calciumspiegel abhängig von der Dauer der Bildung des CaBP und des Calciumtransports ist, wäre eine direkte Suppression durch 24, $25(OH)_2$ vom Calciumspiegel unabhängig. Dadurch könnte die Zeit, die für einen negativen Feedback vom Calcium auf die Parathyreoidea nötig ist, erheblich verkürzt werden. Außerdem wäre eine wesentlich feinere Einstellung des Calcium-Spiegels denkbar (HABENER u. JACOB, 1982).

Während die Knochen- und die Darmwirkung des PTH's vom Vitamin D abhängig ist, gilt die Nierenwirkung als Vitamin D unabhängig (HEIDBREDER, 1978).

3.2. Ernährungsbedingte Knochenerkrankungen

3.2.1. Rachitis und Osteomalazie

Rachitis ist eine Mineralstoffwechselstörung des wachsenden Skeletts. Ursache für das Auftreten einer Rachitis ist das Fehlen von Vitamin D in der Nahrung oder eine ungenügende Exposition gegenüber dem für die endogene Vitamin D-Synthese nötigen Sonnenlicht.

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die ausbleibende Mineralisation des neugebildeten Osteoids und die mangelhafte Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz in der Eröffnungszone der Epiphysenfuge. Die verminderte Festigkeit des Knochens infolge mangelhafter Mineralisation ist die Ursache sekundärer Veränderungen wie zum Beispiel Umfangsvermehrungen an den Rippen (sog. rachitischer Rosenkranz) und Verbiegungen der langen Röhrenknochen.

In Europa ist die klassische Vitamin D -Mangelrachitis seit Einführung einer prophylaktischen Vitamin D-Gabe beim Kleinkind praktisch verschwunden. Es tritt heute noch eine sogenannte Frühgeborenenrachitis auf (CHESNEY et al., 1981; HASCHKE et al., 1983) und es wird auch von Rachitis in einigen vegetarischen Kommunen berichtet (ZMORA et al., 1979). Außerdem sind beim Menschen einige Formen der Vitamin D-resistenten Rachitis bekannt. Unter diesem Krankheitsbild werden Knochenmineralisierungsstörungen eingeordnet, die klinisch dem Bild einer Rachitis oder Osteomalazie entsprechen, bei Behandlung mit physiologischen Dosen von Vitamin D aber keine Besserung zeigen. Zu diesen gehören z.B. die Hypophosphatasie bzw. die Phosphatasemangelrachitis, eine erbliche Stoffwechselanomalie aufgrund eines rezessiven Enzymdefekts (BERNBECK u. DAHMEN, 1976). HARMEYER et al. (1982) beschreiben eine bei Ferkeln im

Alter von 4 - 6 Wochen vorkommende rezessiv erbliche Form der Rachitis, die auf eine Beeinträchtigung der Bildung von 1,25 $(OH)_2D$ in der Niere zurückzuführen ist.

Skeletterkrankungen, die beim Jungtier oft als Rachitis bezeichnet werden, haben begünstigend meist eine ungenügende Zufuhr von P oder Ca im Futter zur Ursache. Bei Affen allerdings sind spontan aufgetretene Fälle von Rachitis bekannt. So berichten LUCAS et al. über Rachitis bei Krallenaffen der Species Callithrix jacchus (LUCAS et al., 1927; LUCAS et al., 1937). DÄMMRICH (1967) berichtet über einen Fall beim Mantelpavian und RESNICK (1971) von Rachitis bei zwei Gattungen der Unterfamilie Klammerschwanzaffen.

Röntgenologisch charakteristisch für Rachitis sind unregelmäßige Konturierungen und becherförmige Verbreitungen der Epiphysenfuge, insbesondere an Radius und Ulna. Der Calciumgehalt im Serum ist normal, während das Phosphat erniedrigt sein kann. Auffällig ist eine starke Erhöhung der AP und eine Erhöhung des Parathormonspiegels (BERNBECK u. DAHMEN, 1976).

Die Osteomalazie ist eine beim erwachsenen Organismus auftretende Skeletterkrankung, die pathogenetisch der Rachitis bei Jungtieren entspricht. Die Röntgenuntersuchung ergibt eine gleichmäßig vermehrte Strahlendurchlässigkeit der Knochen infolge des allmählichen Ersatzes des entmineralisierten Knochengewebes durch Osteoid. Kennzeichnend für die Osteomalazie sind ferner sog. "Loosersche Umbauzonen" an den Rippen und am Darmbein und "Schmorlsche Knötchen" an den Endplatten der Wirbelkörper (BRASS et al., 1975; FREYSCHMIDT, 1980).

Eine vermehrte Strahlendurchlässigkeit wird allerdings erst bemerkbar, wenn dem Skelett etwa 1/3 des Mineralgehaltes entzogen ist (MÜNZENBERG u. KARZEL, 1983).

3.2.2. Osteodystrophia fibrosa generalisata

VON RECKLINGHAUSEN unterschied 1881 als erster die Osteodystrophia fibrosa von anderen Knochenerkrankungen.

Als Osteodystrophia fibrosa wird eine generalisierte Stoffwechselstörung sowohl des wachsenden als auch des erwachsenen Knochens bezeichnet, die an Knochenregionen mit hoher Proliferations- und Umbaurate eine deutliche Ausprägung erfährt. Im Mittelpunkt der Pathogenese steht ein Hyperparathyreoidismus (DAHME, 1978).

Als primären Hyperparathyreoidismus bezeichnet man einen Zustand vermehrter PTH-Sekretion ohne erkennbaren Sekretionsstimulus. Pathologisch-anatomisch liegen dem Krankheitsbild vergrößerte Nebenschilddrüsen zugrunde. Durch operative Entfernung des veränderten Drüsengewebes kann die Erkrankung geheilt werden (FISCHER et al., 1975). Beim Tier wurden bis jetzt nur bei Hunden Adenome der Epithelkörperchen als Ursache für einen primären Hyperparathyreoidismus festgestellt (BRASS et al., 1975).

Wegbereiter für einen sekundären Hyperparathyreoidismus sind alle Einflüsse, die zu einer Veränderung des Calcium : Phosphor-Verhältnisses im Serum zugunsten des Phosphors führen: Beim Menschen hat der sekundäre Hyperparathyreoidismus seine größte Bedeutung im Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen (MARSCHNER et al., 1981). Ernährungsbedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus entwickelt sich bei Tieren, die mit einer Diät mit hohem Phosphorgehalt und niedrigem Calcium-Gehalt gefüttert werden (JOWSEY et al., 1974; KROOK et al., 1963; KROOK u. LOWE, 1964).
Gelegentlich besteht auch ein Zusammenhang mit primär rachitischen bzw. malazischen Knochenveränderungen (DAHME, 1978; MARSCHNER et al., 1981). Wird die ursprünglich regulative Funktionssteigerung der Nebenschilddrüse nach Beseitigung der Ursache zur selbständigen Krankheit, wird vielfach vom ter-

tiären Hyperparathyreoidismus (BRASS et al., 1975) oder vom sekundären Hyperparathyreoidismus mit Hypercalcämie gesprochen (MARSCHNER et al., 1981).

Das klinische Bild des Hyperparathyreoidismus ist vielfältig und bleibt, bevor es zu Krankheitssymptomen kommt, lange unauffällig. Neben Fällen von schwerer Knochenbeteiligung kann es durch die zentrale Bedeutung des Calciums zu neuromuskulären, gastrointestinalen, kardialen und psychischen Symptomen kommen. Kennzeichnend für einen Hyperparathyreoidismus ist eine lang andauernde erhöhte Sekretionsrate von Parathormon: Der Calciumspiegel kann sowohl normal (meist bei sekundärem Hyperparathyreoidismus) als auch erhöht sein (primärer und sogenannter"tertiärer Hyperparathyreoidismus") (HEIDBREDER, 1978; MARSCHNER et al., 1981).

Ein unsicherer Parameter ist der Serumphosphorspiegel. Wenn er auch meist infolge der forcierten Ausscheidung erniedrigt ist, kann er in Abhängigkeit von einer Nierenfunktionseinschränkung auch erhöht sein. Der beste Indikator der Nierenfunktion unter den harnpflichtigen Stoffen ist das Kreatinin. Je mehr die Nierenleistung sinkt, desto höher steigt der Kreatininwert im Serum (KRAFT, 1981).

3.2.3. Hypervitaminose D

In die Gruppe der Mineralisierungsstörungen gehören auch die Skelettveränderungen bei der chronischen Hypervitaminose D mit ausgeprägter Hypercalcämie.

Vitamin D-Hypervitaminosen sind erstmalig 1928 von KREITMAIR und MOLL nach Verabreichung hoher Vitamin D-Dosen an Ratten beobachtet worden. Die Hypercalcämie führt zu Kalkablagerungen: Bei Ferkeln, Hunden und Kälbern vornehmlich in den inneren Organen wie Lunge, Herz und Nieren einschließlich deren Gefäße, bei der Ratte, beim Kaninchen, Katze und Pferd vorzugsweise im Gefäßsystem, insbesondere der Aorta (BRASS et

al., 1975). Am Skelett kommt es zu Porosierungen der Knochenkompakta und zu partiellen Sklerosen der Spongiosa (DAHME, 1978).

Toxische Erscheinungen infolge einer Vitamin D_3-Dosierung von 50.000 - 100.000 IE/Tier wurden bei Kapuziner-, Rhesus- und Totenkopfaffen festgestellt: Während Totenkopfaffen nur erhöhte Calcium-, Phosphor- und Harnsäurespiegel aufwiesen, hatten die beiden anderen Spezies ausgeprägte Weichteilverkalkungen (HUNT et al., 1969 ; HUNT et al., 1972). KENT et al. (1957) beschreibt eine Vitamin D-Überdosierung bei Rhesusaffen, die - neben den oben beschriebenen Symptomen - mit vermehrten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Anämie einherging.

Eine mögliche Vitamin D_3-Überdosierung, insbesondere, wenn die Tiere ultravioletter Strahlung ausgesetzt sind, wird auch als Ursache für eine bei Marmosets auftretende Krankheit, das sogenannte "Wasting Marmoset Syndrom", diskutiert (KING, 1976). "Wasting" ist charakterisiert durch rasche Gewichtsabnahmen, Muskeldystrophie besonders an den Hinterextremitäten, Haarverlust und meist tödlichen Ausgang.

3.2.4. Osteoporose

Das Wesen der Osteoporose ist eine Atrophie, das heißt eine generalisierte Verminderung des Knochengewebes. Dabei unterscheidet sich der osteoporotische Knochen in Struktur und biochemischer Qualität nicht vom unveränderten Knochen (MÜNZENBERG u. KARZEL, 1983).

Dem Oberbegriff Osteoporose können unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen. Physiologisch tritt sie beim Menschen ab dem 45. Lebensjahr als sogenannte "Altersosteoporose" auf.

Ursachen für die Entstehung einer "pathologischen Osteoporose" sind vielfältiger Art, so zum Beispiel eine Steroidtherapie, erhöhte Inanspruchnahme der Eiweißreserven, Mangelzustände , Inaktivität und verschiedene Formen des Hypogonadismus (FREYSCHMIDT, 1980). KROKOWSKI und FRICKE (1978) sehen in einer gestörten Blutzirkulation in Knochen und Knochenmark die wichtigste Ursache. Klinische Symptome zeigen sich in Bewegungsunlust und wechselnden Lahmheiten als Zeichen des Knochenschmerzes (BRASS et al., 1975).

Die Osteoporose ist somit ursächlich von Calcium- und Phosphor-bedingten Knochenerkrankungen abzugrenzen.

3.3. Vitamin D_3, Ca und P bei Neuweltaffen - Erfahrungen, Untersuchungen, Blutparameter

Metabolische Knochenerkrankungen bei Affen sind zahlreich in der Literatur beschrieben. Verwirrung hat allerdings die vielfältige Nomenklatur gestiftet. Da ist die Rede von "Goundou, Paget disease, von Recklinghausen disease, Leontiasis ossea, craniotabes, osteodystrophia fibrosa, woolly monkey disease, cage paralysis", um nur einige zu nennen.

BAKER und HERBERT (1972) sehen allerdings all diese Erkrankungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit Rachitis und Osteomalazie, verbunden mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus.

Bereits 1927 berichtete LUCAS von Schwierigkeiten, Krallenaffen in Gefangenschaft zu halten und bringt dies mit einem möglichen Vitamin D-Mangel in Verbindung (LUCAS et al., 1927; LUCAS et al., 1937). HOLMES et al. beschreiben 1967 eine bei Krallenaffen vorkommende metabolische Knochenerkrankung: Symptome sind verbogene Knochen und Kompressionsfrakturen. Die alkalische Phosphatase im Serum weist bei diesen Tieren

in den meisten Fällen absolut höhere Werte auf als im menschlichen Serum.

Aufgrund von Größenvergleichen der Parathyreoidea diagnostizierte JEFFREE (1962) bei 2 gestorbenen Neuweltaffen (Wollaffen) einen Hyperparathyreoidismus. Als Ursache erwägte er eine Imbalanz im Ca/P-Verhältnis der Nahrung oder eine niedrige Ca-Versorgung infolge Vitamin D-Mangels, KROOK und BARRETT (1962) schließen aufgrund von röntgenologischen Untersuchungen, Veränderungen von Blutparametern und pathologischen Veränderungen bei 2 Neuweltaffen (Klammeraffe und Kapuzineraffe) auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Als Ursache vermuten sie eine Hypocalcämie, hervorgerufen durch excessive P-Versorgung.

Versuche an verschiedenen Spezies von Neuweltaffen z.B. Saguinus oedipus, Saguinus mystax, Saguinus nigricollis, Cebus albifrons und Saimirus sciureus bestätigten die von STARE (1963) gemachten Beobachtungen, daß Vitamin D_3, nicht jedoch Vitamin D_2 bei Neuweltaffen Demineralisation des Knochens verhindert (BULLOCK u. BOWEN, 1966; HUNT et al., 1966; HUNT et al., 1967; LEHNER et al., 1967).

Im Vergleich zu anderen Tieren bedarf es bei Kapuzineraffen, die ebenfalls zu den Neuweltaffen gehören, zur Entwicklung ernährungsbedingter Osteopathien eine wesentlich längere Zeit. Dies zeigen Langzeitstudien mit Diäten mit Ca : P-Verhältnissen von 1 : 4; 1 : 2,1; 1 : 0,4 und 1 : 0,5. Diese Tiere sind darin dem Menschen sehr ähnlich (ANDERSON et al.,1977).

In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Angaben über den Ca : P-Gehalt in den verfütterten Diäten und auch die Angaben über den Vitamin D_3-Bedarf von in Gefangenschaft gehaltenen Neuweltaffen sind sehr unterschiedlich. Die höchsten Angaben an Vitamin D_3 in der Diät sind 600 IE (DREIZEN et al., 1973) bzw. 500 IE D_3 pro Tier und Tag (HAMPTON et al., 1966; KING, 1975). Andere Autoren empfehlen 500 IE/Woche/Tier, das

Tabelle: 1

Vitamin D_3, Calcium und Phosphor-Konzentrationen in Diäten von Neuweltaffen

Spezies	Ca	P	IE VitD_3/ kg Diät	IE Vitamin D_3 / Tier	Quelle
Callithrix jacchus	1,49%	1,02%	11.500		HIDDELSTONE, 1975
Saguinus oedipus Callithrix jacchus	-	-	-	500/Tag	KING, 1975
Callithrix jacchus	0,95%	0,7 %	5.000	-	WIRTH et al., 1979
Callithrix jacchus	-	-	10.000	100-140/Tag	WIRTH u. BUSELMAIR, 1982
Callithrix jacchus	-	-	-	600/Tag	DREIZEN et al., 1973
Saguinus oedipus	-	-	-	500/Tag	HAMPTON et al., 1966
Saguinus oedipus Saguinus nigricollis Saguinus fucicollis	-	-	-	500/Woche	HUNT et al., 1967
Krallenaffen Kapuzinerartige	-	-	-	500/Woche	GARCIA, 1976
Cebus albifrons Saimirus sciureus	0,27%	0,15%	8.000	-	BAKER u. HERBERT , 1972
Cebus albifrons	-	-	2.000	-	HUNT et al., 1967
Saimirus sciureus	0,24%	0,24%	1.250	-	LEHNER et al., 1967
Krallenaffen	4g/kg TS	3,7g/kg TS	2.200(TS)	35/Tag	KING, 1978
Krallenaffen	0,64%	0,56%	2.640	32/Tag	FLURER et al., 1983
Krallenaffen	-	-	-	500/Woche	MARTIN, 1978

TS = Trockensubstanz

entspricht einem Vitamin D_3-Angebot von~70 IE/Tier/Tag (GARCIA, 1976; HAMPTON et al., 1966; HUNT et al., 1967). Im Vergleich dazu werden für Altweltaffen 800 IE Vitamin D_3/kg Diät als ausreichend angesehen (KING, 1978), was bei einem Krallenaffen etwa 12 IE/Tag entspräche.

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 1 Angaben verschiedener Autoren über den Gehalt von Vitamin D_3, Ca und P in Diäten bei Neuweltaffen angegeben.

Normalwerte über den Gehalt von Parathormon und 25(OH)D im Serum bei Krallenaffen sind nicht bekannt. Beim Menschen wird ein PTH-Gehalt von 100 - 430 equl/l (WIEDEMANN et al., 1982) und ein 25(OH)D-Gehalt von 50-300 nmol/l als normal angesehen (HORN u. MARSCHNER, 1983).
Tabelle 2 zeigt die in der Literatur angegebenen Blutparameter Calcium, Phosphor und alkalische Phosphatase von Neuweltaffen im Vergleich zu anderen Primaten und zum Menschen.

Die in der Literatur angegebenen Vergleichswerte für Neuweltaffen und Altweltaffen sind ungefähr in Übereinstimmung mit bei Menschen gefundenen Normwerten.

Tabelle: 2

Blutparameter bei Neuweltaffen im Vergleich mit anderen Primaten

Spezies	Ca mval/1	P mg/100 ml	AP	Kreatinin mg/100 ml	Quelle
Callithrix jacchus	4,10 - 6,70	4,3 - 13,59	73 - 335 U/1	-	BRUHIN, 1979
Saguinus oedipus	4,6 ± 0,2	3,4 ± 0,4	153 ± 35 U/1	-	ESCAJADILLO et al., 1981
Tamarin	5,21 (3,91 - 6,52)	5,48 (1,4 - 9,5)	-	0,41 - 1,95	HOLMES et al., 1967
Saguinus oedipus	4,87 (4,43 - 5,52)	4,72 (1,6 - 7,9)	-	0,41 - 1,95	HOLMES et al., 1967
Saimirus sciureus	4,95 ± 0,24	4,5 ± 1,23	-	-	LEHNER et al., 1967
Rhesusaffe = AWA	5,20	-	-	-	HARRIS et al., 1961
Macacca mulatta = AWA = Rhesusaffe	5,45 (5,05 - 6,15)	4,7 (2,5 - 7,0)	-	-	KING u. GARGUS, 1967
Mensch	4,3 - 5,3	2,5 - 4,8	60 - 190 U/1	0,7 - 1,2	HORN u. MARSCHNER, 1983

AWA = Altweltaffe

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Die Versuche wurden an Tieren der Species Callithrix jacchus durchgeführt. Es wurden nur solche Tiere ausgewählt, die klinisch gesund waren und ihr Gewicht über einen längeren Zeitraum konstant gehalten hatten. Da es sich um Tiere einer Zuchtkolonie handelt, befanden sich in der Regel zwei Tiere in einem Käfig.

Insgesamt kamen 19 Tiere in den Versuch (in 10 Käfigen =10 "Versuchseinheiten"), davon 7 weibliche und 12 männliche Tiere. 16 Tiere sind in der Kolonie geboren, 2 Tiere stammen aus anderen Zuchtkolonien, bei einem Tier handelt es sich um einen Wildfang. Bei 5 Tieren, die zu Beginn des Versuchs 10 - 11 Monate alt waren, waren die Epiphysenfugen noch nicht ganz geschlossen (Röntgenbild). Alle anderen waren älter als 18 Monate und somit erwachsen (ABBOTT, 1977; HERSHKOVITZ, 1977). Das Körpergewicht der ausgewachsenen Tiere schwankte zu Versuchsbeginn zwischen 275 und 461 g. Das Gewicht der noch nicht ausgewachsenen Tiere lag zwischen 254 und 285 g.

Bei der Aufteilung in 2 Versuchstiergruppen wurde auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Geschlechter geachtet. Außerdem sollten in beiden Gruppen sowohl ältere Tiere als auch Jungtiere sein.

Die Gruppe I (Ca ↑ P ↓) bestand aus 5 Versuchseinheiten mit 10 Tieren, davon 6 männliche und 4 weibliche Tiere und Gruppe II (Ca ↓ P ↑) aus 5 Versuchseinheiten mit 9 Tieren, davon 6 männliche und 3 weibliche Tiere.

Die Tiere wurden in Käfigen mit einer Größe von 50 x 50 x 75 cm gehalten. Die Raumtemperatur betrug 21 - 26°C, die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 50 - 60%. Künstliches Licht wurde im 12-Stunden-Rhythmus eingesetzt.

Zur Schaffung standardisierter Versuchsbedingungen erhielten die Tiere drei Monate vor Versuchsbeginn ausschließlich das in der Kolonie übliche pelletierte Futter. Die tägliche Obstgabe und der bei einigen Tieren zusätzlich gefütterte Babybrei wurden langsam abgesetzt. Tiere mit ungenügendem Pelletverzehr und die Jungtiere erhielten ersatzweise einen Brei aus unpelletiertem Koloniefutter und Wasser.

Während der Versuchszeit von 21 Wochen erhielten die Tiere ausschließlich die Versuchsdiäten. Das Futter wurde in der gewohnten pelletierten Form angeboten, der Brei wurde aus unpelletierter Versuchsdiät mit Wasser angerührt. Wasser stand ad libitum in Nippeltränken zur Verfügung.

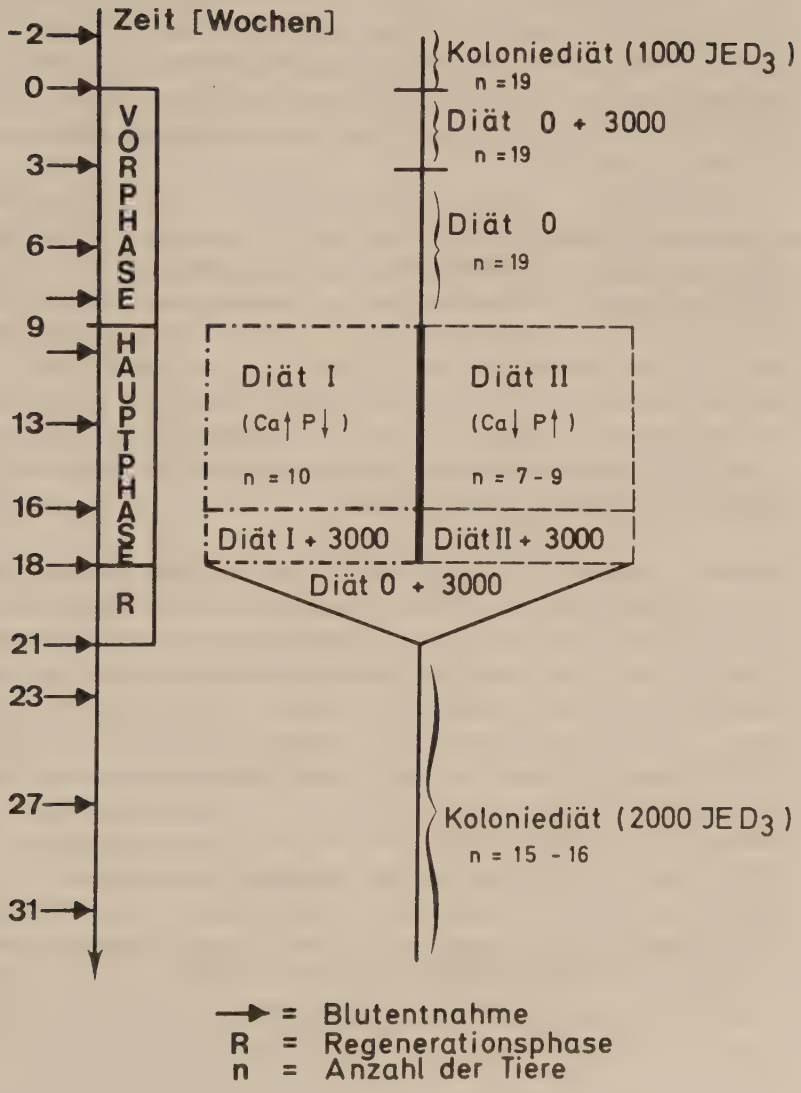
4.2. Versuchsplan und Versuchsdurchführung

Der Versuch gliederte sich in 3 Phasen:

1. Vorphase mit einer Periode hoher Vitamin D_3-Gabe (3 Wochen) und anschließender Vitamin D_3-Depletion (6 Wochen),
2. Hauptphase, in der Diäten mit extremen Ca : P-Verhältnissen verabreicht wurden, erst ohne (7 Wochen) und dann mit Vitamin D_3 (2 Wochen),
3. "Regenerationsphase", mit mutmaßlich adäquatem Ca : P-Verhältnis und hohem Vitamin D_3-Gehalt (3 Wochen).

Der Ablauf ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt, die Diätzusammensetzung in Tabelle 3 und 4 angegeben.

Abb. 2: Versuchsablauf und Zeitschema.



Vorphase: Zu Beginn erhielten die Tiere eine Versuchsdiät mit einem Ca : P-Verhältnis von 1,1 (Ca : 0,62%, P : 0,56%). Der Vitamin D_3-Gehalt betrug 3000 IE /kg Futter (Koloniediät : 1000 IE / kg Futter). Im folgenden wird diese Diät als "Diät 0 + 3000" bezeichnet. Anschließend erhielten die Tiere dieselbe Versuchsdiät ohne Vitamin D_3, im folgenden als "Diät 0" bezeichnet. In dieser Vorversuchsphase sollten die Tiere sich an die Ernährung mit der Versuchsdiät gewöhnen. Durch die Reduzierung des Vitamin D_3-Gehaltes von 3000 auf 0 IE / kg Futter sollte Aufschluß über die Vitamin D_3-Depletionsdauer gewonnen werden.

Hauptphase: Gruppe I erhielt eine Phosphormangeldiät (= Diät I) mit einem Ca : P-Verhältnis von 13,7 (Ca : 1,92%, P : 0,14%). Gruppe II erhielt eine Calciummangeldiät (= Diät II) mit einem Ca : P-Verhältnis von 0,1 (Ca : 0,10%, P : 0,98%). Beide Diäten enthielten kein Vitamin D_3. Im zweiten Teil der Hauptphase erhielten die Tiere ein Futter mit gleichem Ca- und P-Gehalt, jedoch mit 3000 IE Vitamin D_3 / kg Futter. Zusätzlich wurden jedem Tier einmal wöchentlich 200 IE Vitamin D_3 parenteral verabreicht.*

Regenerationsphase: Am Ende des Versuchs erhielten alle Tiere wieder einheitlich das Futter mit einem Ca : P-Verhältnis von 1,1 (Ca : 0,62%, P : 0,56%) und einem Vitamin D_3-Gehalt von 3000 IE / kg Futter und zusätzlich wöchentlich eine Vitamin D_3-Injektion von 200 IE / Tier.

Anschließend erfolgte die Umstellung auf die übliche Koloniediät, allerdings mit einem auf 2000 IE / kg Futter angehobenen Vitamin D_3-Gehalt. Zum Vergleich wurden verschiedene Gruppen von Tieren aus der Kolonie herangezogen.

*Die Tiere erhielten die parenterale Vitamin D_3-Applikation, um eine schnelle Rekonvaleszenz zu erreichen.

1. Jeweils das Zwillingsgeschwister der im Versuch befindlichen Jungtiere mit ausschließlicher Koloniediätfütterung (Gruppe A).
2. Tiere der Species Callithrix jacchus mit Koloniediätfütterung und täglicher Bananenmahlzeit (Gruppe B).
3. Tiere wie 2 und zusätzlicher Babybreigabe mit Kalzan D_3^R-Zusatz ($\hat{=}$ zusätzlich 6 IE Vitamin D_3/100 g Tier/Tag) (Gruppe C).
4. Tiere der Species Saguinus fuscicollis mit ausschließlicher Koloniediätfütterung (Gruppe D).

Während bei den Tieren der Vergleichsgruppe A während der gesamten Versuchszeit Blutproben genommen wurden, sollte eine einmalige Blutentnahme bei den Vergleichstieren der Gruppen B, C und D einen Hinweis auf die Vitamin D_3-Versorgung in der Kolonie geben.

4.3. Versuchsdiäten

Die Zusammensetzung der drei im Versuch verfütterten halbsynthetischen Diäten O, I und II ist aus Tabelle 3 zu ersehen.

Die Diäten waren annähernd isokalorisch (Bruttoenergie: 4371 kcal/kg Diät). Sie enthielten ungefähr 18% Rohprotein, 12 % Rohfett und 4% Rohfaser. Die Vitaminvormischung und die Mineralstoffmischung waren dieselben, die auch der Koloniediät zugemischt werden, allerdings mit unterschiedlichem Vitamin D_3-Gehalt. Es wurden Vitaminvormischungen mit O, 1000, 2000 und 3000 IE Vitamin D_3/kg der fertigen Diät verwendet.

Die Mengenelemente wurden in Form von Verbindungen direkt in die Futtermischung eingebracht. In der Hoch-Ca-Diät wurde Ca größtenteils durch $CaCO_3$ eingebracht. P wurde hauptsächlich in Form von KH_2PO_4 der Hoch-P-Diät zugefügt. Um zu vermeiden, daß durch Wechselwirkung mit anderen Mengenelementen eine Beeinflußung der Resorption von Ca und P eintritt, wurde der prozentuale Anteil von Na^+, K^+, Mg^{2+} und Cl^- bei allen Ver-

Tabelle: 3

Die Versuchsdiäten*

Diäten / Komponenten	Diät O	Diät I (Ca↑ P↓)	Diät II (Ca↓ P↑)
Saccharose	18,0 %	18,0 %	18,0 %
Glucose	16,0 %	16,0 %	16,0 %
Maisstärke	21,8 %	19,0 %	22,3 %
Säurecasein	20,9 %	20,9 %	20,9 %
Sojaöl	7,0 %	7,0 %	7,0 %
Kokosfett	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Mikrozellulose	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Vitaminvormischung [1]	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Cholinchlorid	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Spurenelementvormischung [2]	0,1 %	0,1 %	0,1 %
D-L-Methionin	0,3 %	0,3 %	0,3 %
KH_2PO_4	1,8 %	-	3,0 %
Kaliumacetat	0,85%	2,15%	-
MgO	0,2 %	0,2 %	0,2 %
NaCl	0,65%	0,65%	0,65%
$CaCo_3$	1,5 %	4,8 %	-
$Ca(H_2PO_4)_2 \times H_2O$	-	-	0,65%
	100 %	100 %	100 %

18% Rohprotein

Bruttoenergie 4.371 kcal/kg

* Angaben in Gewichtsprozenten

Fortsetzung Tabelle: 3

1) Die Vitaminvormischung (Basis: Maisstärke) enthält in 5 Gramm (= pro Kilogramm der fertigen Diät)

Retinol	10.000 IE
Cholecalciferol	entsprechend der Fragestellung
α-DL-Tocopherolacetat	100 mg
Menadion	2 mg
Thiamin	5 mg
Riboflavin	10 mg
Pyridoxin	10 mg
Nicotinsäure	40 mg
Folsäure	4 mg
Ca-D-Pantothenat	20 mg
Cobalamin	50 mcg
Biotin	1 mg
Ascorbinsäure	2.000 mg

2) Die Spurenelementvormischung (Basis: Magnesiumoxid) enthält in 1 Gramm (= pro Kilogramm der fertigen Diät)

Fe (aus Eisen (III) oxid)	100 mg
Mn (aus Mangan (IV) oxid)	50 mg
Zn (aus Zinkoxid)	100 mg
Cu (aus Kupferoxid)	10 mg
Se (aus Natriumselenit x 5 H_2O)	0,1 mg
J (aus Kaliumjodid)	1 mg
F (aus Natriumfluorid)	2 mg
Mo (aus Natriummolybdat x 2 H_2O)	0,5 mg
Ni (aus Nickelsulfat x 6 H_2O)	0,1 mg
Cr (aus Chrom (III)chlorid x 6 H_2O)	0,5 mg

suchsdiäten möglichst gleich gehalten. Die entsprechend der Fragestellung variierten Gehalte von Ca und P in den Versuchsdiäten und die Mengenelemente Na^+, Mg^{++}, K^+, Cl^- sind im Vergleich zu den Gehalten in der Koloniediät in Tabelle 4 angegeben.

4.4. Versuchsparameter

Tägliches genaues Beobachten und wöchentliches Wiegen aller Versuchstiere und Bestimmung des Futterverzehrs gaben Aufschluß über das Allgemeinbefinden.

Die Gewichtsschwankungen wurden als prozentuale Abweichungen vom Gewicht vor Versuchsbeginn angegeben. Maßgebliches Gewicht ist jeweils das bei der letzten Blutentnahme vor Umstellung auf eine andere Diät ermittelte Körpergewicht.

Der Futterverzehr in den einzelnen Phasen wurde mindestens über einen Zeitraum von 14 Tagen pro Käfig täglich bestimmt. Dazu wurde das Futter vor dem Austeilen gewogen, der verbleibende Rest und die verstreuten Pellets am nächsten Morgen eingesammelt und rückgewogen. Feucht gewordene Pellets wurden einen Tag vor dem Rückwiegen luftgetrocknet. Zur Angabe des Verzehrs in Prozent des Körpergewichts wurde die Futteraufnahme in Gramm pro Käfig und Tag in Relation zur Summe des Körpergewichts der sich im Käfig befindenden Tiere gesetzt und daraus der Mittelwert gebildet.

Von allen Versuchstieren und von den Vergleichstieren der Gruppe A (siehe 4.1.) wurde in Abständen zwischen zwei und vier Wochen Blutproben genommen. Dazu wurde das Tier auf dem Rücken liegend von einem Helfer fixiert und $\sim$ 2 ml Blut aus der Vena femoralis mit einer 0,9 mm Kanüle entnommen. Das Blut wurde 20 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das gewonnene Serum auf Kreatinin, Calcium, Phosphor, alkalische Phosphatase, Parathormon und 25(OH)D untersucht. Die Messungen der Blutparameter wurden an der

Tabelle: 4

Mengenelementgehalt* der Versuchsdiäten und der Koloniediät in Prozent der fertigen Mischung

	Diät 0	Diät I (Ca↑ P↓)	Diät II (Ca↓ P↑)	Koloniediät
Calcium	0,62	1,92	0,10	0,67
Phosphor	0,56	0,14	0,98	0,54
Natrium	0,26	0,26	0,26	0,14
Kalium	0,86	0,86	0,86	0,76
Magnesium	0,39	0,39	0,39	0,14
Chlor	0,12	0,12	0,12	0,34
Quotient Ca : P	1,1	13,7	0,1	1,2

* die Mengenelementgehalte wurden rechnerisch ermittelt

Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt.

Die Bestimmung der Blutparameter Kreatinin, Calcium, Phosphor und alkalischer Phosphatase wurden mit einem automatischen Analyser der Firma Clinicon 'Hitachi 705' durchgeführt.

Das Prinzip der Calciumbestimmung beruht darauf, daß Ca^{2+} und o-Kresolphtalein-Komplexon in alkalischer Lösung einen violetten Komplex bildet, der bei einer Wellenlänge von Hg 578 nm photometrisch gemessen wird (Boehringer, Mannheim).

Anorganischer Phosphor bildet im sauren Milieu mit Ammoniummolybdat einen Farbkomplex, der Licht mit einer Wellenlänge von 360 nm absorbiert. Die absorbierte Lichtmenge ist dem Gehalt an anorganischem Phosphat direkt proportional (Gilford Diagnostics, Cleveland).

Alkalische Phosphatase spaltet p-Nitrophenylphosphat in Phosphat und p-Nitrophenol. Die Extinktion von Licht mit einer Wellenlänge von 405 nm durch p-Nitrophenol ist abhängig von der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum (Boehringer, Mannheim).

Parathormon, bzw. das carboxyterminale Fragment des Peptids, wird mit einem Antiserum (AP Giselle, ein Schafantiserum) radioimmunologisch bestimmt und mit einem aus Epithelkörperchenadenomen extrahierten humanen Standard verglichen (WOOD et al., 1980; MARSCHNER et al., 1981). Oberste Nachweisgrenze für PTH ist 10000 equl/l. Verdünnungsreihen der untersuchten Affenseren reagieren ähnlich wie Verdünnungsreihen menschlicher Seren (MARSCHNER, 1983, pers. Mitteilung).

25(OH)D wurde nach der von WIEDEMANN et al. (1982) beschriebenen Methode bestimmt. Es handelt sich dabei um einen Test, bei dem mit Äthanol extrahiertes 25(OH)D an ein radioaktiv markiertes Bindungsprotein aus Kaninchenserum gebunden wird. Da die untere Nachweisgrenze für 25(OH)D bei jedem Ansatz neu bestimmt wird und während des Versuchszeitraums von 5 nmol/l bis 30 nmol/l schwankte, wurden alle Werte $\leq$ 30 nmol/l als 0 definiert.

Für die makroskopische Röntgenuntersuchung am Besten geeignet erschien eine Beurteilung des Beckens und der Femura. Die Aufnahmen wurden im ventrodorsalen Strahlengang angelegt. Verwendet wurde ein folienloser, feinzeichnender Film der Firma Kodak. Die Röntgenuntersuchungen wurden an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München durchgeführt.

4.5. Statistische Methoden:

Die Einzelergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Alle statistischen Berechnungen erfolgten nach den von SACHS (1972), angegebenen Methoden. Wertevergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen erfolgten mit dem U-Test für unabhängige Stichproben nach WILCOXON, MAN und WHITNEY. Bei der Berechnung der linearen Regression wurde der Korrelationskoeffizient mit Hilfe einer Signifikanztabelle für r auf Signifikanz gegen Null geprüft (Documenta Geigy, 1968).

5. ERGEBNISSE

5.1. Verzehr, Gewichtsentwicklung und Allgemeinzustand

Deutliche Unterschiede im Verzehr bestanden zwischen wachsenden und erwachsenen Tieren. Tabelle 5 gibt den durchschnittlichen Futterverzehr von Pellets und Brei, bezogen auf die Trockensubstanz der unverarbeiteten Futtermischung in Prozent des Körpergewichts an.

Während erwachsene Tiere im Durchschnitt 3,5% des Körpergewichts täglich fraßen, lag der Verzehr bei den noch wachsenden Tieren mit 4,6%/Tag deutlich darüber. Dies ging einher mit einer Zunahme des Körpergewichts der Jungtiere um 10% (Gewichtsentwicklung siehe Tab. 6 u. Abb.3) während der gesamten Versuchszeit. Demgegenüber nahmen die zu diesen Tieren im Vergleich herangezogenen Zwillingsgeschwister (siehe 4.2.) im selben Zeitraum 6% an Gewicht zu. In der Hauptphase wurden jedoch Gewichtseinbußen gegenüber der Depletionsphase beobachtet. Diese betrugen bei den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) ungefähr 5%, bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑) sogar 14% (siehe Abb. 3b).

Die Gewichte der erwachsenen Tiere in den einzelnen Versuchsstadien schwankten individuell sehr stark. Das durchschnittliche Körpergewicht war 6 Wochen nach Versuchsende mit 352 ± 50 g dem zu Versuchsbeginn mit 359 ± 53 g fast gleich. Die Gewichtsabnahmen waren auch hier, wie bei den Jungtieren, in der Versuchszeit mit den extremen Diäten bei den Tieren der Gruppe II größer als bei den Tieren der Gruppe I. Die Gewichtsabnahmen gingen mit besonders niedrigem Futterverzehr einher. Zwei erwachsene Tiere der Gruppe II (Ca↓ P↑) mußten in dieser Phase wegen schlechten Allgemeinbefindens aus dem Versuch genommen werden. Die Tiere hatten in Bezug auf das Ausgangsgewicht 11% bzw. 24% des Körpergewichts verloren. Beide zeigten ähnliche Symptome: Sie hielten sich nicht sauber und waren kaum außerhalb des Schlafkästchens zu sehen. Die

Tabelle: 5

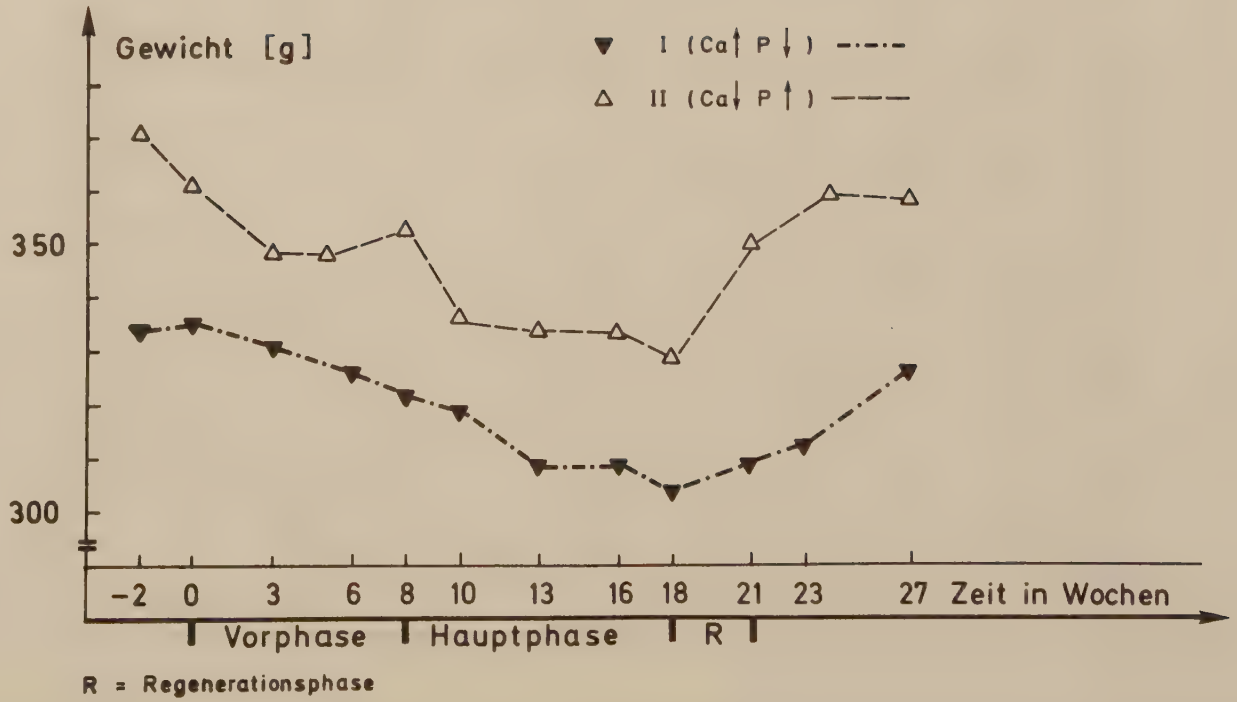
Durchschnittlicher Futterverzehr (Pellets und Brei)* pro Tier und Tag in Prozent des Körpergewichts

	Kolonie-diät 1000 IE/D_3	Diät 0 + 3000	Diät 0	Diät I + II	Diät I + II + 3000	Diät 0 + 3000	Kolonie-diät 2000 IE/D_3	Ø Ver-zehr
Erwachsene Gruppe I(Ca↑ P↓) n = 7	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,4	3,4 ± 0,5	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,2	3,5 ± 0,3
Erwachsene Gruppe II(Ca↓ P↑) n = 5-7	3,2 ± 0,3	3,3 ± 1,0	3,9 ± 0,1	3,0 ± 0,4	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5	4,0 ± 0,3	3,5 ± 0,4
Wachsende Gruppe I(Ca↑ P↓) n = 3	4,6	4,7	4,8	4,3	3,7	4,4	5,0	4,5
Wachsende Gruppe II(Ca↓ P↑) n = 2				3,7	4,0	5,1	5,6	4,6
Vergleichstiere Gruppe A n = 5	5,2	6,2	4,9	4,6	-	-	-	5,2 ± 0,7

n = Anzahl der Tiere

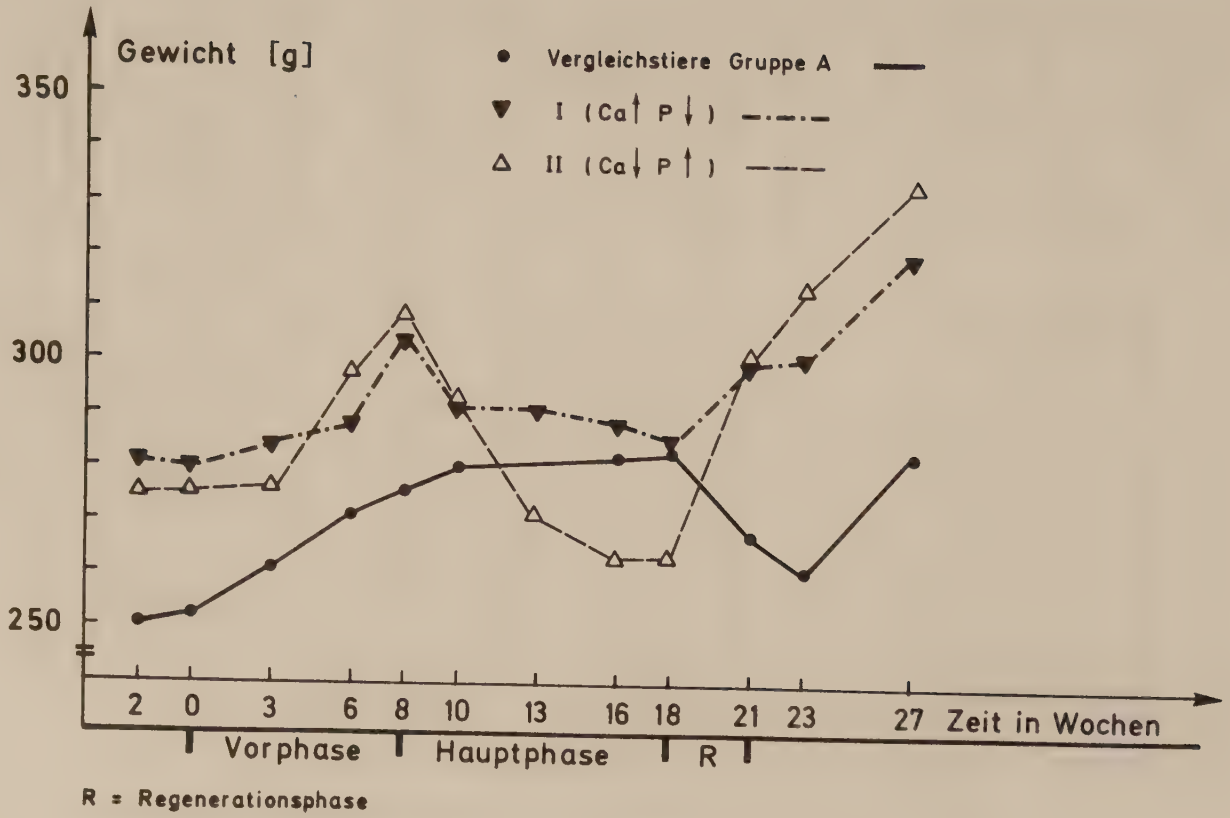
* Grundlage bildet die Trockensubstanz der unverarbeiteten Futtermischung (TS ~ 94%)

Abb. 3: Gewichtsentwicklung
3a: Erwachsene



R = Regenerationsphase

3b: Wachsende



R = Regenerationsphase

Tabelle: 6

Gewichtsentwicklung in prozentualer Abweichung vom Gewicht vor Versuchsbeginn

		Gewicht vor Versuchsbeg. in g	Diät 0 + 3000	Diät 0	Diät I + Diät II	Diät I+ II + 3000	Diät 0 + 3000	Kolonie-diät 2000 2 Wochen p.exp.	Kolonie-diät2000 6 Wochen p.exp.
Versuchstiere	Erwachsene Gruppe I(Ca↑ P↓) n = 7	335 ± 30	-1,1	-3,8	-8,0	-9,2	-8,0	-5,4	-4,8
	Erwachsene Gruppe II(Ca↓ P↑) n = 5-7	361 ± 67	-3,1	-2,3	-8,0	-8,6	-2,8	-0,5	-0,8
	Wachsende Gruppe I(Ca↑ P↓) n = 3	280	+1,3	+8,6	+3,1	+1,8	+6,5	+6,3	+13,2
	Wachsende Gruppe II(Ca↓ P↑) n = 2	275	+0,6	+12,5	-2,7	-4,8	+9,7	+14,3	+21,2
Vergleichsgruppe A	Zwillingsgeschw. d.Jungtiere Gruppe I n = 3	242	+4,5	+9,6	+10,3	-	+6,2	+8,1	+14,5
	Zwillingsgeschw. d. Jungtiere Gruppe II n = 2	264	+2,9	+8,5	+11,8	-	+4,8	-1,9	+8,9

n = Anzahl der Tiere

Haltung war gebückt; mit "rundem" Rücken saßen sie zusammengekauert im Käfig, sprangen nicht mehr, sondern bewegten sich - wenn überhaupt - nur schleichend. Diese klinischen Erscheinungen gingen einher mit Serum-Ca -Werten von 2,3 und 2,4 mval/l und Serum-P-Werten von 5,8 und 6,5 mg/dl. Die alkalische Phosphatase erreichte bei beiden Tieren Werte von ungefähr 2500 U/l. Die PTH-Werte lagen über der Nachweisgrenze von 10.000 equl/l und 25(OH)D konnte im Serum nicht nachgewiesen werden. Obwohl aus dem Versuch herausgenommen und mit Babybrei + Kalzan D_3^R "gepäppelt", erholten sich diese Tiere nicht.

5.2. Blutparameter

Trotz dreimonatiger gleicher Fütterung vor Versuchsbeginn waren die Schwankungen bei den untersuchten Parametern Calcium, Phosphor, alkalische Phosphatase, Parathormon und 25(OH)D innerhalb des Tiermaterials groß. Die gemessenen Blutparameter der später unterteilten Gruppen unterscheiden sich in der Vorphase des Versuchs nicht signifikant (siehe Abbildung 4 bis 8). Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Werte aller Blutentnahmen sind in den Tabellen 7 a + b und 8 a + b angegeben. Die Einzelwerte der Blutparameter Calcium, Phosphor, alkalische Phosphatase, 25(OH)D und Parathormon sind dem Anhang zu entnehmen.

5.2.1. Kreatinin

Der Kreatiningehalt des Serums liegt im Mittel bei 0,6 mg/dl bei sämtlichen Blutentnahmen und ändert sich im Laufe des Versuchs nicht. Die Extremwerte reichen von 0,3 - 1,0 mg/dl.

Tabelle 7 a:

Durchschnittliche Blutwerte (Seren)

Tiere der späteren Gruppe I (Ca ↑ P ↓)

Wochen	n Seren	Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/l	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l	
-2	7-9	0,7 ± 0,1	5,0 ± 0,3		358 ± 219	3570 ± 3518	46 ± 48	Kolonie-diät 1000 IE D_3
0	10	0,5 ± 0,1	5,3 ± 0,6	5,9 ± 1,3	330 ± 214	2902 ± 2723	60 ± 61	
3	10	0,6 ± 0,1	5,1 ± 0,6	8,6 ± 1,9	315 ± 155	3302 ± 3012	195 ±133	Diät 0 + 3000
6	10	0,6 ± 0,1	5,2 ± 1,2	6,6 ± 1,2	320 ± 205	5033 ± 3631	35 ± 34	Diät 0
8	10	0,6 ± 0,2	4,7 ± 1,4	7,3 ± 1,9	399 ± 290	6311 ± 2961	9 ± 19	

n = Anzahl der Seren

Tabelle: 7b

Durchschnittliche Blutwerte (Seren)

Tiere der späteren Gruppe II (Ca↓ P↑)

Wochen	n Seren	Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/l	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l	
-2	5-7	0,7 ± 0,1	5,0 ± 0,6		759 ± 907	4674 ± 4432	7 ± 17	Kolonie-diät 1000 IE D_3
0	8-9	0,5 ± 0,1	5,1 ± 0,9	5,4 ± 1,3	459 ± 369	4238 ± 4329	41 ± 55	
3	9	0,6 ± 0,1	5,0 ± 0,9	9,3 ± 2,9	866 ±1052	3558 ± 3709	182 ±147	Diät 0 + 3000
6	9	0,6 ± 0	4,8 ± 0,8	7,1 ± 1,2	640 ± 508	4707 ± 3984	25 ± 30	Diät 0
8	9	0,6 ± 0,1	4,8 ± 0,5	6,8 ± 1,8	783 ± 745	6645 ± 3308	2 ± 30	

n = Anzahl der Seren

Tabelle: 8a

Durchschnittliche Blutwerte (Seren) Gruppe I (Ca↑ P↓)

Wochen	n Seren	Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/l	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l	
10	10	0,6 ± 0,1	5,1 ± 0,6	5,3 ± 2,0	526 ± 324	5166 ± 3731	0	Diät I
13	10	0,5 ± 0,1	5,1 ± 0,7	5,5 ± 2,0	602 ± 322	4720 ± 3228	15 ± 20	Diät I
16	10	0,6 ± 0,1	5,4 ± 0,8	5,1 ± 2,2	453 ± 305	5917 * ± 3889	4 ± 1	Diät I
18	10	0,6 ± 0,1	5,9 ± 0,7	6,0 ± 2,6	417 ± 184	406 ± 221	440 ± 149	Diät I + 3000
21	10	0,5 ± 0,1	5,5 ± 0,7	7,6 ± 0,8	266 ± 135	1945 ± 1650	506 ± 157	Diät 0 + 3000
23	9	0,5 ± 0,1	5,2 ± 0,3	6,7 ± 1,4	281 ± 175	732 ± 242	283 ± 113	Kolonie-diät 2000 IE D_3/kg
27	9	0,5 ± 0,1	5,0 ± 0,5	6,4 ± 1,0	269 ± 85	1076 ± 540	114 ± 87	Kolonie-diät 2000 IE D_3/kg
31	9	0,5 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,5 ± 1,7	215 ± 108	702 ± 200	152 ± 56	Kolonie-diät 2000 IE D_3/kg

* siehe 5.2.6.

Tabelle: 8b

Durchschnittliche Blutwerte (Seren) Gruppe II (Ca↓ P↑)

Wochen	n Seren	Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/l	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l	
10	7-9	0,6 ± 0,1	4,2 ± 1,3	8,6 ± 1,7	927 ± 917	7404 ± 3135	0	Diät II
13	9	0,6 ± 0,1	4,5 ± 1,2	8,5 ± 1,2	850 ± 695	8267 ± 2305	25 ± 26	
16	7	0,7 ± 0,1	4,5 ± 0,7	8,4 ± 2,5	546 ± 266	10000 *	0	
18	7	0,6 ± 0,2	4,9 ± 0,6	11,0 ± 4,3	477 ± 237	5299 ± 2970	289 ± 99	Diät II + 3000
21	7	0,5 ± 0,1	5,6 ± 0,3	7,9 ± 1,9	327 ± 186	2533 ± 1528	545 ±148	Diät 0 + 3000
23	6	0,5 ± 0,1	5,5 ± 0,4	7,5 ± 1,4	246 ± 181	874 ± 369	239 ±103	Kolonidiät 2000 IE D_3/ kg
27	7	0,6 ± 0,1	5,3 ± 0,3	7,4 ± 1,4	257 ± 178	1227 ± 477	180 ± 82	
31	7	0,6 ± 0,1	5,2 ± 0,6	6,5 ± 1,0	290 ± 257	1103 ± 678	169 ± 55	

* siehe 5.2.6

5.2.2. Calcium (Ca)

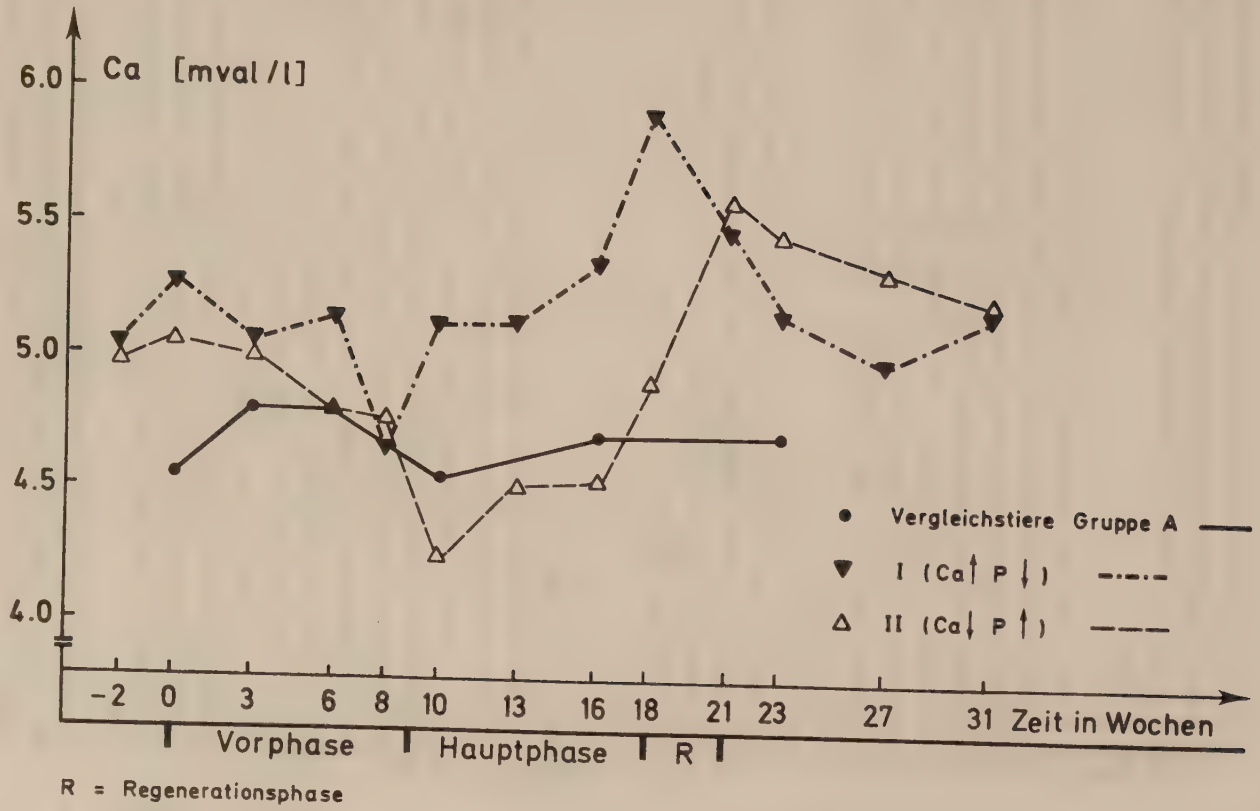
Der Mittelwert beider Blutentnahmen vor Versuchsbeginn liegt bei 4,8 ± 1,0 mval/l. Extremwerte sind 3,3 mval/l und 6,9 mval/l. Abbildung 4 zeigt den Verlauf des Ca-Spiegels. Die Einzelergebnisse sind aus dem Anhang Tabelle 1 A-C zu entnehmen. Die Serum-Ca-Gehalte in der Vorphase mit einem Gehalt von 3000 IE/kg Futter unterscheiden sich nicht signifikant von den Werten vor Versuchsbeginn. In der 6-wöchigen Vitamin D_3-Depletionsphase sinken die Ca-Werte auf 4,7 ± 1,4 mval/l, bzw. 4,8 ± 0,5 mval/l (n.s.).

In der Hauptphase steigt der Ca-Spiegel der Tiere, die mit der Diät I (Ca↑ P↓) gefüttert wurden, ohne Zugabe von Vitamin D_3 innerhalb einer Woche nach Futterumstellung signifikant ($p \leq 0{,}025$) von durchschnittlich 4,7 ± 1,4 auf durchschnittlich 5,1 ± 0,6 mval/l. Die Spannweite beträgt 4,2 - 6,2 mval/l. Ein weiterer leichter, nicht signifikanter Anstieg des Ca-Spiegels auf 5,4 ± 0,8 mval/l ist bis zum Ende der Phase der extremen Diät I (Ca↑ P↓) ohne Vitamin D_3 6 Wochen später zu beobachten. Nach Zugabe von 3000 IE Vitamin D_3/kg Futter und zusätzlicher parenteraler Vitamin D_3-Applikation steigt der Serum-Ca-Spiegel auf 5,9 ± 0,7 mval/l an ($p \leq 0{,}025$).

Bei den Tieren, die die Calciummangeldiät (Diät II) bekamen, ist der Ca-Spiegel des Serums 1 Woche nach Futterumstellung abgesunken auf 4,2 ± 1,3 mval/l (n.s.). Die Extremwerte sind 2,3 und 6,0 mval/l. Drei Wochen später, bei gleicher Fütterung, steigt der Serum-Ca-Gehalt auf 4,5 ± 1,2 mval/l an und bleibt bis zum Ende der D_3-Mangelphase ungefähr konstant. Nach Zufuhr von Vitamin D_3 zur Ca-Mangeldiät (= Diät II) steigt der Calciumspiegel an, was sich in einem Mittelwert von 4,9 ± 0,6 mval/l gegenüber dem vorher gemessenen Wert von 4,5 ± 0,7 mval/l ausdrückt.

In der anschließenden "Regenerationsphase", in der die Tiere 3 Wochen lang das Futter "Diät 0 + 3000" und zusätzlich eine parenterale Vitamin D_3-Gabe erhielten, sinkt der Ca-Serum-Spiegel der Tiere der Gruppe I (vorher: Ca↑ P↓) von 5,9 ± 0,7 mval/l auf 5,5 ± 0,7 mval/l (n.s.).

Abb. 4: Serum-Calcium-Spiegel



R = Regenerationsphase

Die Tiere der Gruppe II, die vorher die Ca-Mangeldiät erhielten, verzeichnen einen signifikanten Serum-Ca-Anstieg von 4,9 ± 0,6 mval/l auf 5,6 ± 0,3 mval/l ($p \leq 0{,}025$) innerhalb von 3 Wochen nach Umstellung.

10 Wochen nach Reduzierung des Vitamin D_3-Gehaltes im Futter auf 2000 IE/kg Futter unterscheiden sich beide Tiergruppen im Bezug auf den Ca -Serum-Spiegel nicht mehr signifikant. Der Ca-Spiegel in der Gruppe der ehemals hoch-Ca-ernährten Tiere beträgt 5,2 ± 0,2 mval/l, der Serum-Ca-Wert der Tiere der ehemals Hoch-P-Diät erreicht ein Mittel von 5,2 ± 0,6 mval/l. Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant von denen vor Versuchsbeginn.

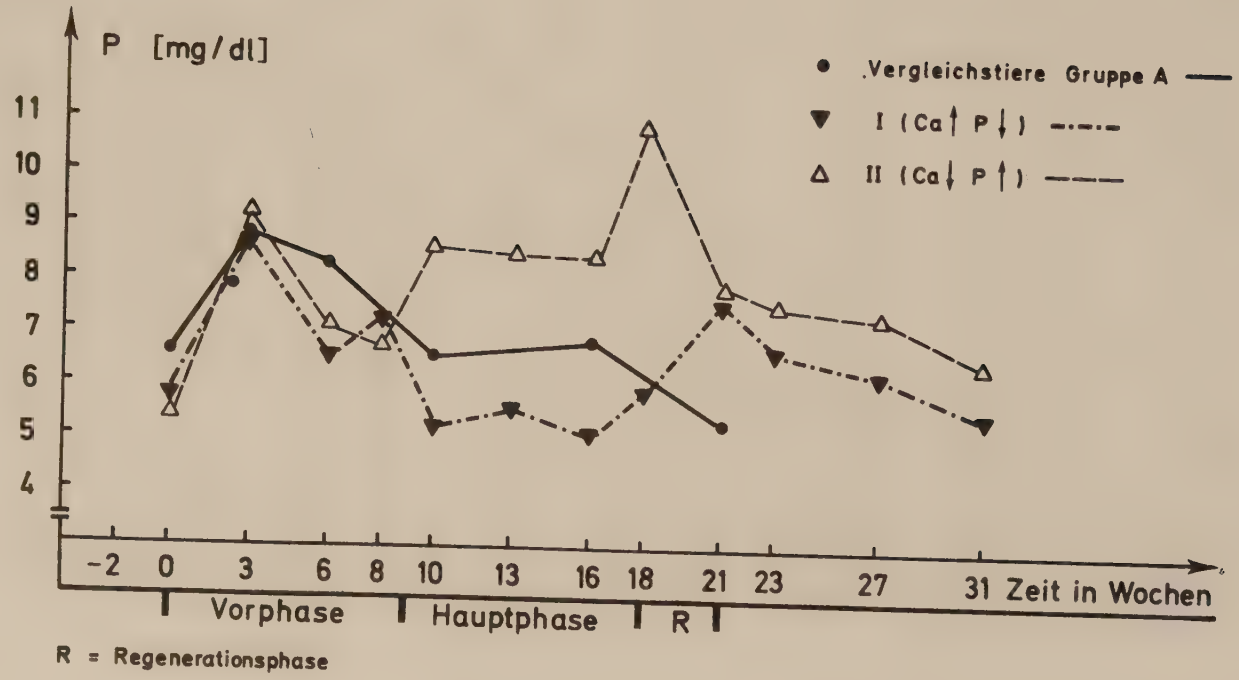
Die Vergleichstiere der Gruppe A zeigen während der gesamten Versuchszeit einen Ca-Spiegel, der im Durchschnitt bei 4,7 ± 0,5 mval/l liegt, mit Extremwerten von 3,6 - 5,2 mval/l (siehe Anhang Tabelle 1C).

5.2.3. Phosphor (P)

Vor Versuchsbeginn wurden zur Auswertung nur die Serum-P-Werte einer Blutentnahme herangezogen, da bei der 1. Blutentnahme durch versehentliches Tiefgefrieren des Serums die P-Werte verfälscht wurden. Abbildung 5 zeigt den P-Spiegel im Versuchsverlauf. Alle P-Werte sind im Anhang Tabelle 2A-C angegeben. Zu Beginn des Versuchs in der Phase der hohen Vitamin D_3 Versorgung steigt der P-Spiegel von 5,9 ± 1,3 mg/dl auf 8,6 ± 1,9 mg/dl (Tab. 7a) bzw. von 5,4 ± 1,3 mg auf 9,3 ± 2,9 mg/dl (Tab. 7b) an ($p \leq 0{,}025$). Nach 3-wöchiger Vitamin D_3-Depletion ist der anorganische Phosphatspiegel wieder auf Werte von 6,6 ± 1,2 mg/dl (Tab. 7a) und 7,1 ± 1,2 mg/dl (Tab. 7b) (signifikant mit $p \leq 0{,}05$) abgesunken.

In der Phase der extremen Diäten steigt der P-Spiegel im Serum in der Hoch-P-Diät (= Diät II) erwartungsgemäß steil an ($p \leq 0{,}025$) und bleibt dann konstant. Der P-Gehalt im Serum der

Abb. 5: Serum-Phosphor-Spiegel



Tiere der Gruppe I (Ca↑ P↓) sinkt von 7,3 ± 1,9 mg/dl auf 5,1 ± 2,2 mg/dl bis zum Ende der Phase der extremen Diäten ohne Vitamin D_3 (signifikant mit $p \leq 0,025$).

Nach Zugabe von Vitamin D_3 zu den Extremdiäten steigt bei beiden Gruppen das Serumphosphat an. Die Tiere der Gruppe I (Ca↑ P↓) haben Serum-P-Spiegel von 6,0 ± 2,6 mg/dl (vorher: 5,1 ± 2,2 mg/dl), die Tiere der Gruppe II (Ca↓ P↑) von 11,0 ± 4,3 mg/dl (vorher: 8,4 ± 2,5 mg/dl).

In beiden Perioden der Hauptphase, d.h. in den Zeiten der Fütterung mit extremen Diäten ohne und mit Vitamin D_3, bestehen zwischen Gruppe I und Gruppe II signifikante ($p \leq 0,025$) Unterschiede im Serum-P-Gehalt.

Nach Umstellung auf ein Futter mit einem "ausgeglichenen" Ca: P-Verhältnis von 1,1 (Versuchsdiät) und 1,2 (Koloniediät), unterscheiden sich die P-Gehalte im Serum nicht signifikant von den Werten vor Versuchsbeginn.

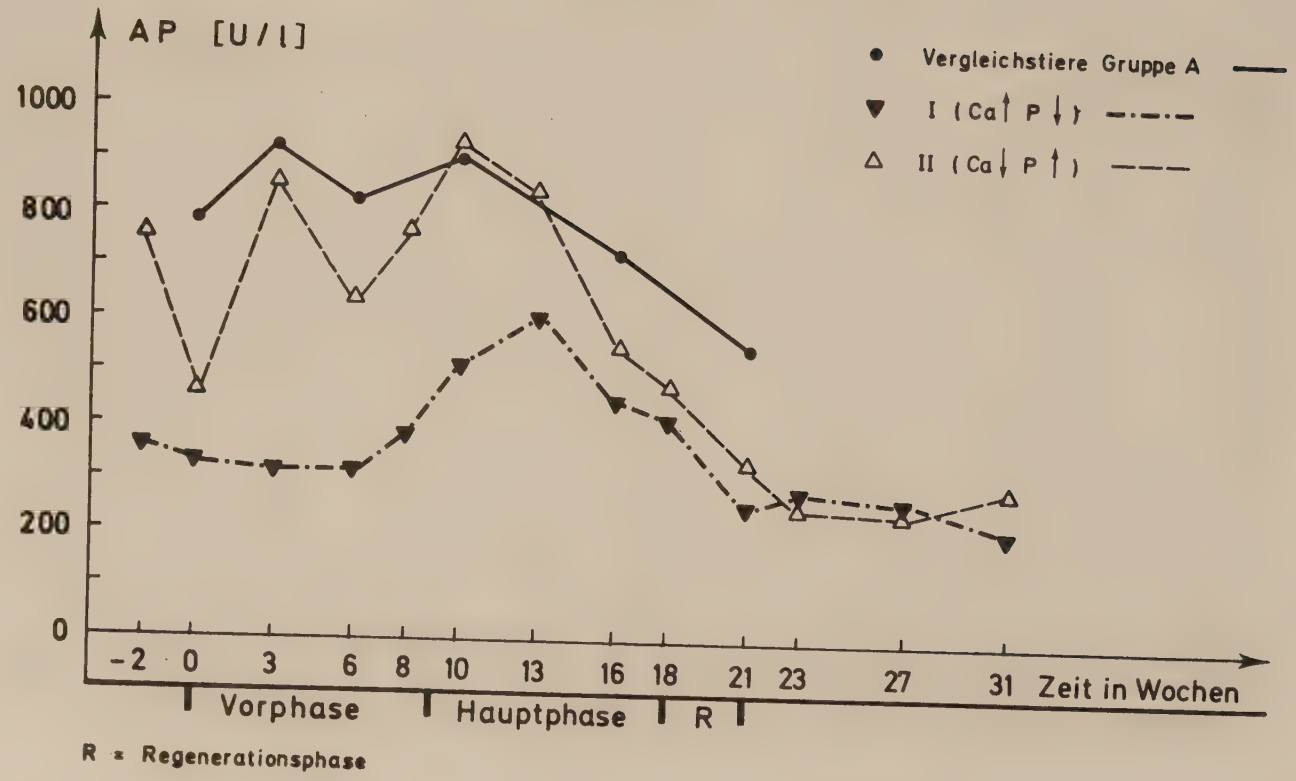
Die Vergleichstiere der Gruppe A haben im Mittel einen Serum-P-Spiegel von 7,1 mg/dl. Die Extremwerte sind 4,6 mg/dl und 9,9 mg/dl (siehe Anhang Tabelle 2C).

5.2.4. Alkalische Phosphatase (AP)

Die Aktivität der AP während des Versuchs ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Einzelwerte sind dem Anhang Tabelle 3 A-C zu entnehmen.

Die Streuung der AP ist innerhalb des Tiermaterials extrem hoch. Bei den ersten beiden Blutentnahmen kommen Extremwerte von 127 U/l und 2650 U/l vor. Die Mittelwerte liegen bei 533 ± 630 U/l und 388 ± 291 U/l. Während des gesamten Versuchsablaufes unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

Abb. 6: Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum.



Der Anstieg der Aktivität der AP nach Umstellung auf die Calciummangeldiät bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑) von 783 ± 745 U/l auf 927 ± 917 U/l ist nicht signifikant.

Nach Zufuhr von Vitamin D_3 sinkt die Aktivität der AP in beiden Gruppen bis zum Versuchsende, und zwar auf 266 ± 135 U/l bei den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) und auf 327 ± 186 U/l bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑). Die Aktivität der AP ist nach Ende des Versuchs mit 251 ± 188 U/ (n = 16) signifikant ($p \leq 0,05$) niedriger als zu Versuchsbeginn.

Die Vergleichstiere der Gruppe A weisen während des gesamten Versuchszeitraumes höhere Aktivitäten der AP auf als die Versuchstiere (siehe Abb. 6).

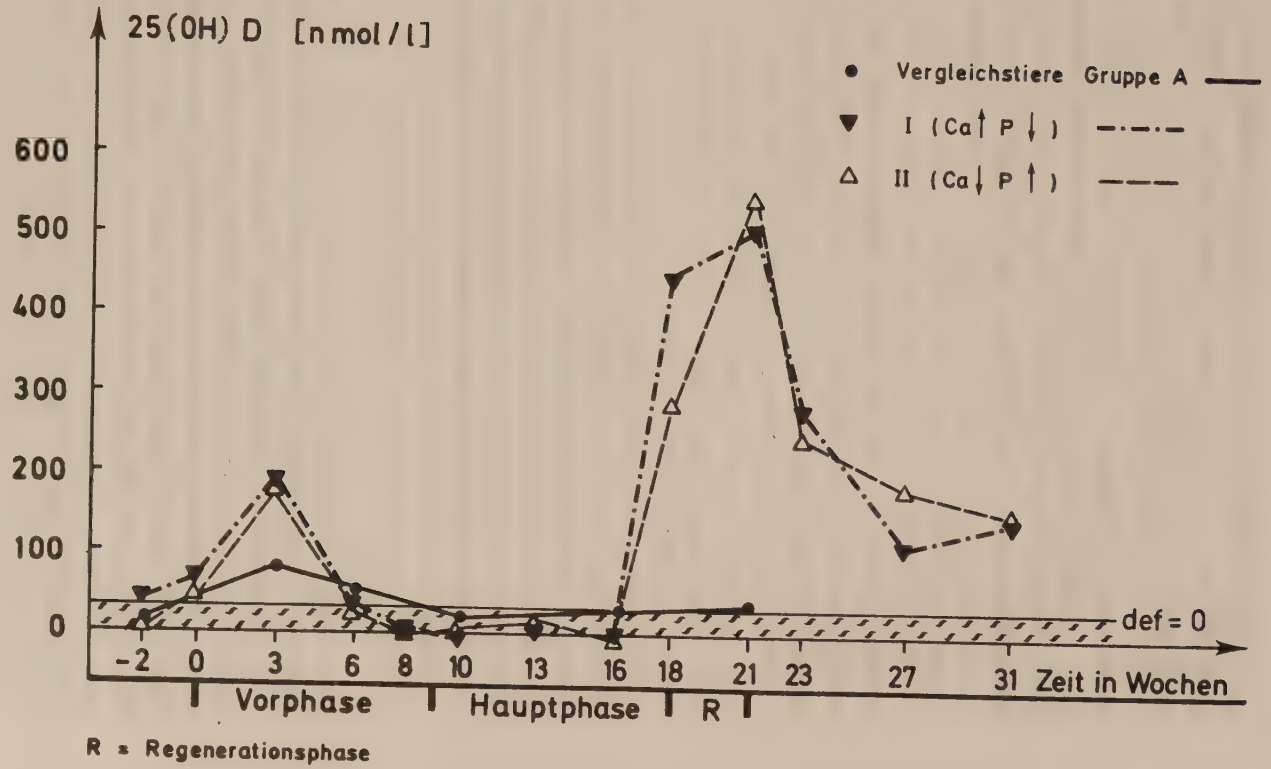
5.2.5. 25(OH)D

Eine Übersicht über den 25(OH)D-Spiegel gibt Abbildung 7. Die Einzelwerte für 25(OH)D sind im Anhang Tabelle 4 A-C angegeben. Die Streuung des 25(OH)D-Spiegels innerhalb der Versuchstiergruppe war sehr groß. Bei drei von insgesamt 18 Tieren war vor Versuchsbeginn kein 25(OH)D im Serum nachweisbar; 5 Tiere hatten Spiegel zwischen 1 und 30 nmol/l, d.h. Werte, die wegen der bei den Blutentnahmen variierenden unteren Nachweisgrenze bei der statistischen Auswertung als 0 definiert wurden (siehe 4.4.). Bei 10 Tieren konnten Werte über 30 nmol/l gemessen werden, davon 7 mit über 100 nmol/l.

In der anschließenden hoch-Vitamin-D_3-Phase, in der, bezogen auf einen Verzehr von 3,5% und auf ein Körpergewicht von 300 g, jedes Tier ungefähr 32 IE Vitamin D_3/Tag über das Futter erhielt, stiegen die 25(OH)D-Werte im Serum signifikant ($p \leq 0,025$) auf 190 ± 134 nmol/l bzw. 182 ± 147 nmol/l an. Lediglich bei 3 von 17 Tieren lagen die Werte unter 30 nmol/l.

Drei Wochen nach Futterumstellung auf die Diät 0 ohne Vitamin D_3 konnte bei keinem Tier mehr ein 25(OH)D-Wert über 100 nmol/l nachgewiesen werden. 9 von 19 Tieren wiesen im Serum Werte

Abb. 7: Serum-25(OH)D-Spiegel



R = Regenerationsphase

von unter 30 nmol/1 auf. Die Mittelwerte betragen 35 ± 34 nmol/1 bzw. 25 ± 30 nmol/1. Die Werte unterscheiden sich signifikant von denen der vorangegangenen Blutentnahme ($p \leq 0{,}025$).

Während der folgenden 10 Wochen, in denen die Tiere Diäten ohne Vitamin D_3 erhielten, sinken die Serum-25(OH)D-Werte bei 16 von 17 Tieren unter einen Wert von 30 nmol/1. Ein Tier hat einen Serum-25(OH)D-Spiegel von 36 nmol/1. Zwischen den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) und II (Ca↓ P↑) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bei Zugabe von Vitamin D_3 zu den extremen Diäten in einer Menge von 3000 IE/kg Futter (≙ 32 IE/Tier) und zusätzlichen wöchentlichen Vitamin D_3-Injektionen von 200 IE/Tier steigen die Werte bei allen Tieren stark an. Die Extremwerte liegen bei 119 nmol/1 und 666 nmol/1. Tiere der Gruppe der Hoch-Ca-Diät haben signifikant höhere Anstiege ($p \leq 0{,}025$) als Tiere der Gruppe der Niedrig-Ca-Diät.

Bei gleicher Vitamin D_3-Versorgung, jedoch Umstellung aller Tiere auf ein Futter mit einem Ca : P-Quotienten von 1,1, steigen die Serum-25(OH)D-Werte signifikant ($p \leq 0{,}025$) auf 506 ± 157 nmol/1 bei den Tieren der Gruppe I (vorher: Ca↑ P↓) und 545 ± 148 nmol/1 bei den Tieren der Gruppe II (vorher: Ca↓ P↑). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

Bereits 2 Wochen nach Umstellung auf eine Diät mit 2000 IE Vitamin D_3/kg Futter (≙ 20 IE/Tier/Tag) ist der 25(OH)D-Spiegel in beiden Gruppen signifikant abgesunken ($p \leq 0{,}025$). Ehemals hoch-Ca-versorgte Tiere haben 25(OH)D-Spiegel von 283 ± 113 nmol/1, ehemals hoch-P-versorgte Tiere Werte von 239 ± 103 nmol/1. Die Einzelergebnisse streuen im Bereich von 101 bis 468 nmol/1. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant.

Nach weiteren 4 Wochen sinkt der 25(OH)D-Spiegel bei den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) auf 114 ± 87 nmol/l, bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑) auf 180 ± 82 nmol/l ($p \leq 0{,}025$). Bei der nächsten Blutentnahme 4 Wochen später konnte kein erneuter Abfall des 25(OH)D-Serumspiegels festgestellt werden. Die Tiere haben im Mittel einen 25(OH)D-Spiegel von 160 ± 54 nmol/l (n = 16) und weisen damit signifikant höhere Spiegel auf als zu Beginn des Versuchs mit 59 ± 62 nmol/l (n = 18) ($p \leq 0{,}025$).

Zum Vergleich bestimmte 25(OH)D-Spiegel der Vergleichstiere A, die täglich über das Futter ungefähr 15 IE Vitamin D_3/Tier und Tag erhielten, schwanken innerhalb der einzelnen Blutentnahmen von im Durchschnitt 10 ± 19,5 nmol/l bis 71 ± 6,3 nmol/l. Der höchste gemessene Wert beträgt 126 nmol/l, der niedrigste 0 nmol/l (siehe Anhang Tab. 4 C).

5.2.6. Parathormon (PTH)

Blutproben vor Versuchsbeginn zeigen überraschend hohe PTH-Werte. Die Ergebnisse streuen zwischen 701 equl/l und > 10000 equl/l. 5 von 19 Tieren haben PTH-Werte von > 10000 equl/l, 14 von 19 Tieren haben PTH-Werte < 10000 equl/l. Von diesen wiederum erreichen nur 4 Tiere Werte von < 1000 equl/l. Der Mittelwert beider Vorversuchsblutentnahmen beträgt 4372 ± 3612 equl/l. Der Parathormonspiegel ist in Abbildung 8 dargestellt, die Einzelwerte sind dem Anhang Tabelle 5A-C zu entnehmen.

Trotz hoher Vitamin D_3-Gaben über einen Zeitraum von 3 Wochen ändert sich der PTH-Spiegel im Mittel nicht wesentlich. 4 Tiere zeigen einen PTH-Abfall, bei 5 Tieren steigt das PTH im Serum sogar an, 10 Tiere haben nahezu unveränderte Werte. Allerdings weisen nur noch 3 von 19 Tieren eine PTH-Spiegel von > 10000 equl/l auf. Der Mittelwert beträgt 3302 ± 3012 equl/l- bzw. 3558 ± 3709 equl/l.
In der darauffolgenden 6-wöchigen Vitamin D_3-Depletionsphase steigt der PTH-Spiegel im Serum signifikant auf 6311 ± 2961

equl/l (Tab. 7a) bzw. 6645 ± 3308 equl/l (Tab. 7b) an ($p \leq 0{,}025$). 7 von 19 Tieren haben PTH-Werte > 10000 equl/l. Der niedrigste PTH-Wert liegt bei 2314 equl/l.

Die PTH-Werte der beiden Gruppen unterscheiden sich in der Phase der extremen Diäten signifikant mit $p \leq 0{,}025$ (Woche 13) und $p \leq 0{,}05$ (Woche 16). Während am Ende der 6-wöchigen Fütterung mit den extremen Diäten alle Tiere der Niedrig-Ca-Diät (= Diät II) einen PTH-Wert > 10000 equl/l haben, liegen die PTH-Werte bei den Tieren der Hoch-Ca-Diät (= Diät I) in einem Bereich von 5917 ± 3889 equl/l. Allerdings sind die Ergebnisse der letzten Blutentnahme (16. Woche) dieser Phase mit Vorsicht zu interpretieren:

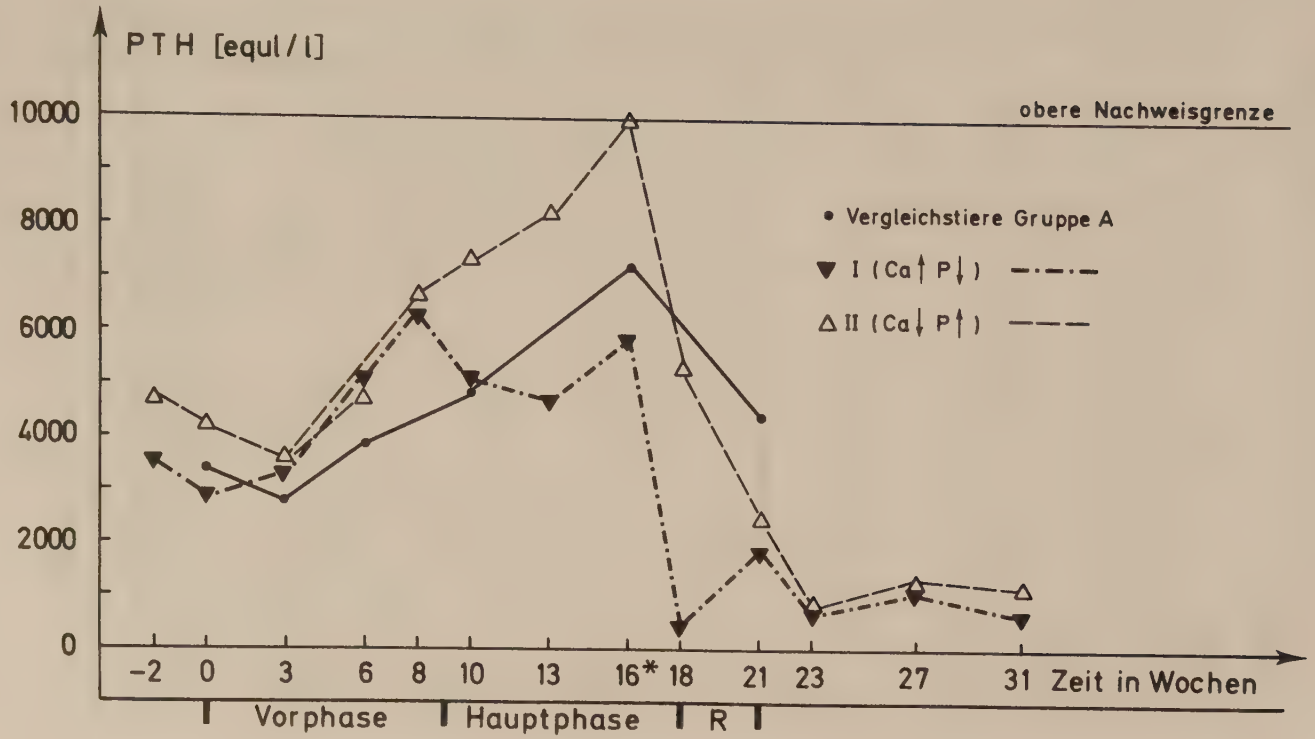
> Während normalerweise mitbestimmte Standards des PTH-Assays Werte um 400, 500 und 6000 equl/l aufweisen, zeigen dieselben Standards bei dieser Blutentnahme ~3-fach höhere Werte an. Es ist also anzunehmen, daß die gemessenen PTH-Werte um den Faktor 3 zu hoch sind. Da aber Werte > 10000 equl/l nicht gemessen werden und als > 10000 equl/l angegeben werden, ist eine Korrektur nicht möglich.

Trotzdem ist ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar ($p \leq 0{,}05$). Auch bei den Vergleichstieren der Gruppe A sind die Werte bei dieser Blutentnahme sehr hoch (siehe Abb. 8).

Bei der Zugabe von Vitamin D_3 zu den "Extremdiäten" in der vorher beschriebenen Dosierung sinken die PTH-Werte in Gruppe I (Ca↑ P↓) auf 406 ± 221 equl/l und in Gruppe II (Ca↓ P↑) auf 5299 ± 2970 equl/l ($p \leq 0{,}025$). Beide Gruppen unterscheiden sich signifikant ($p \leq 0{,}025$).

Nachdem beide Gruppen wieder mit einer Diät mit "ausgeglichenem" Ca : P-Quotienten und Vitamin D_3 versorgt wurden, sind die Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich. Während die PTH-Werte bei den Tieren der ehemals Hoch-Ca-Diät erneut von 406 ± 221 equl/l auf 1945 ± 1650 equl/l ansteigen, sinken die Serumwerte der Tiere der ehemals Hoch-P-Diät auf

Abb. 8: Serum-Parathormon-Spiegel



2533 ± 1528 equl/l ab. Kein Tier hat einen PTH-Wert > 10000 equl/l.

10 Wochen nach Umstellung auf Koloniediät mit einem auf 2000 IE/kg Futter angehobenem Vitamin D_3-Gehalt haben die Tiere mit einem PTH-Spiegel von 888 ± 509 equl/l (n = 16) signifikant ($p \leq 0{,}025$) niedrigere Werte als vor Versuchsbeginn.

Die Vergleichstiere der Gruppe A weisen PTH-Werte von 574 equl/l bis ≥ 10000 equl/l auf (siehe Anhang Tab. 5 C). Der Mittelwert aller Blutentnahmen beträgt 4506 ± 3463 equl/l.

5.3. Blutparameter der Vergleichstiere (siehe 4.2.)

Callithrix jacchus

Zum Vergleich genommene Blutproben bei 8 Tieren der Spezies Callithrix jacchus, die Koloniediät ($\hat{=}$ 15 IE Vitamin D_3/Tier /Tag) und zusätzlich Bananen erhielten (= Gruppe B) und weiteren 14 Tieren (Gruppe C), die mit Koloniediät, Bananen und Babybrei mit Kalzan D_3^R ($\hat{=}$ 33 IE Vitamin D_3/Tier/Tag) ernährt wurden , wiesen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Kreatinin-, Ca- AP-, PTH- und 25(OH)D-Spiegel auf. Lediglich der P-Spiegel der Tiere der Gruppe B ist signifikant ($p \leq 0{,}05$) höher. Anzumerken ist allerdings, daß bei den Vergleichstieren ohne Brei 4 von 8 Tieren von Hand aufgezogen wurden. Diese Tiere weisen 25(OH)D-Spiegel von 88 - 158 nmol/l auf gegenüber Spiegeln von 0 - 95 nmol/l bei den Tieren, die in der Kolonie groß geworden sind.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutparameter der Vergleichstiere der Gruppe B und Gruppe C sind aus Tabelle 9 zu ersehen.

Callithrix jacchus und Saguinus fuscicollis

Bei 10 Tieren der Species Saguinus fuscicollis (Gruppe D) und bei den 5 Vergleichstieren der Species Callithrix jacchus (Gruppe A) wurden Blutproben genommen und die Seren auf Krea-

Tabelle: 9

Blutparameter bei Tieren der Species Callithrix jacchus mit (Gruppe C) und ohne (Gruppe B) Breigaben (mit Kalzan D_3^R ≙ 18 IE D_3/Tier und Tag)

	Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/L	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l
Vergleichstiere Gruppe B n = 9	0,5 ± 0,1	5,7 ± 1,0	6,1 * ± 1,8	235 ± 132	2639 ± 2401	81 ± 60
Vergleichstiere Gruppe C n = 14	0,6 ± 0,1	4,8 ± 0,5	7,8 * ± 2,1	283 ± 153	1891 ± 1908	113 ± 76

* signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$)

n = Anzahl der Tiere

tinin, Ca, P, AP, PTH und 25(OH)D untersucht. Danach erhielten die Tiere 5 Wochen lang die Koloniediät mit einem Vitamin D_3-Gehalt von 2000 IE/kg Futter.

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Blutparameter vor und nach der Fütterung mit einer Diät 2000 IE Vitamin D_3/kg Futter sind aus Tabelle 10 für die Vergleichstiergruppen A und D zu ersehen.

Die 25(OH)D-Werte stiegen bei beiden Gruppen signifikant an: Bei Saguinus fuscicollis erhöhte sich der 25(OH)D-Gehalt von 25 $\pm$ 36 nmol/l auf 449 $\pm$ 136 nmol/l ($p \leq 0{,}025$), bei Callithrix jacchus erhöhte sich der 25(OH)D-Gehalt von 32 $\pm$ 53 auf 112 $\pm$ 71 nmol/l ($p \leq 0{,}05$).

Im selben Zeitraum sanken die Werte des PTH-Spiegels von 3241 $\pm$ 3196 equl/l auf 1100 $\pm$ 484 equl/l bei Saguinus fuscicollis ($p \leq 0{,}025$) und von 4407 $\pm$ 3163 equl/l auf 1469 $\pm$ 1307 equl/l bei Callithrix jacchus ($p \leq 0{,}05$).

Ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg ist im Serum-Ca-Spiegel bei beiden Gruppen zu verzeichnen.

Die AP ist bei Callithrix jacchus mit 549 $\pm$ 216 U/l signifikant ($p \leq 0{,}025$) höher als bei Saguinus fuscicollis. Sonst sind keine signifikanten Speciesunterschiede feststellbar.

5.4. Die Abhängigkeit der gemessenen Blutparameter von Vitamin D_3-Gaben

Der signifikante Anstieg von 25(OH)D bei Vitamin D_3-Gaben und der rasche signifikante Abfall des 25(OH)D-Spiegels nach Reduzierung des Vitamin D_3-Gehaltes des Futters zeigen eine Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumspiegels von der Zufuhr.

Tabelle: 10

Blutparameter von Callithrix jacchus (Vergleichstiergruppe A) und Saguinus fuscicollis(Vergleichstiergruppe D)

		Kreatinin mg/dl	Ca mval/l	P mg/dl	AP U/l	PTH equl/l	25(OH)D nmol/l
Vergleichstiergruppe D, Saguinus fuscicollis	α	0,7 ± 0,1	4,9 ± 0,3	7,5 ± 1,9	208 ± 179	3241 ± 3196	25 ± 36
	β	0,7 ± 0,1	5,0 ± 0,4	7,1 ± 1,5	232 ± 114	1100* ± 484	449* ± 136
Vergleichstiergruppe A, Callithrix jacchus	α	0,6 ± 0,1	4,7 ± 0,2	5,4 ± 0,8	549 ± 216	4407 ± 3163	32 ± 53
	β	0,5 ± 0,1	4,9 ± 0,6	7,2 ± 2,4	616 ± 446	1469• ± 1307	112• ± 71

α : nach ausschließlicher Fütterung mit Koloniediät 1000 IE Vitamin D_3/kg Futter

β : nach 5-wöchiger ausschließlicher Fütterung mit Koloniediät 2000 IE Vitamin D_3/kg Futter

* : Anstieg bzw. Abfall von α - β signifikant ($p \leq 0{,}025$)

• : Anstieg bzw. Abfall von α - β signifikant ($p \leq 0{,}05$)

Positive Korrelationen bestehen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Serum-Ca-Spiegel sowohl bei den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) (r = 0,67) als auch bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑) (r = 0,79).

Der Parathormonspiegel ist mit dem 25(OH)D-Spiegel negativ korreliert: Bei den Tieren der Gruppe I (Ca↑ P↓) beträgt der Korrelationskoeffizient - 0,77, bei den Tieren der Gruppe II (Ca↓ P↑) - 0,62.

Ebenso besteht eine Abhängigkeit des Parathormonspiegels vom Ca -Spiegel des Serums, die jedoch bei den Tieren der Hoch-Ca-Diät größer ist. Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,53 bei der Gruppe I (Ca↑ P↓) und - 0,89 bei Gruppe II (Ca↓ P↑).

5.5. Röntgenologische Untersuchung

Vor Versuchsbeginn und nach der Hauptphase des Versuchs angefertigte Röntgenbilder wurden verschiedenen Begutachtern sowohl aus der Tier- wie aus der Humanmedizin zur Auswertung vorgelegt. In einem Vergleich zwischen beiden Aufnahmen konnte von keinem der Befragten ein Unterschied festgestellt werden.

6. DISKUSSION

6.1. Blutparameter und Allgemeinbefinden

Vor Versuchsbeginn

Die untersuchten Blutparameter 25(OH)D, PTH und AP streuten vor Versuchsbeginn stark. Damit im Zusammenhang könnte das zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte Entwöhnen der Tiere vom zusätzlichen Babybrei mit hohem Vitamin D_3-Zusatz stehen. Während die erwachsenen Tiere, die erst drei Monate vor Beginn ausschließlich mit Koloniefutter gefüttert wurden, 25(OH)D-Serumgehalte vergleichbar den menschlichen Normalwerten aufwiesen, zeigten 6 von 8 Tieren, die seit 8 Monaten keinen Babybrei mehr erhalten hatten 25(OH)D-Werte im Bereich der unteren Nachweisgrenze (siehe Anhang Tabelle 4 A und B). Überraschend hoch im Vergleich zum menschlichen Normalwert war der Serumgehalt an Parathormon. Die erhöhten PTH-Werte im Serum waren ein erster Hinweis auf ein Krankheitsbild, dem entweder eine gesteigerte Hormonproduktion der Parathyreoidea oder ein gestörter Abbaumechanismus des Hormons zugrunde liegen kann. Weitere wertvolle Informationen zur Interpretation des PTH-Spiegels geben die Bestimmung des Kreatininspiegels (siehe 3.1.1.), des Ca-Spiegels, des P-Spiegels und die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum. Zur ätiologischen Abklärung wurde Vitamin D (25(OH)D) im Serum bestimmt. Während ein erhöhter Calciumspiegel bereits verdächtig für einen Hyperparathyreoidismus ist, kann der Serum-P-Spiegel - wenn er auch in der Regel erniedrigt ist - in Abhängigkeit von einer gestörten Nierenfunktion erhöht sein.

Die alkalische Phosphatase ist bei einem Hyperparathyreoidismus mit vorwiegend ossärer Manifestation erhöht. Jungtiere haben im Vergleich zum ausgewachsenen Tier eine höhere Aktivität der alkalischen Phsophatase im Serum. So erklären sich die höheren Werte der Vergleichstiere der Gruppe A. Eine Erhöhung des Kreatininspiegels lag bei keinem Tier in irgend-

einer Phase des Versuchs vor. Eine erhöhte Parathormonsekretion infolge einer renalen Dystrophie ist somit auszuschließen (siehe 3.1.1.).

Vorversuchsperiode

Kennzeichnend für die 3wöchige Phase hoher Vitamin D_3-Versorgung waren ein signifikanter Anstieg des 25(OH)D-Spiegels ($p \leq 0{,}025$) und ein signifikanter Anstieg des Phosphor-Spiegels ($p \leq 0{,}025$). Der Calciumspiegel, die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der PTH-Spiegel unterschieden sich nicht signifikant von den Ausgangswerten.

Der Anstieg des Phosphor-Spiegels begründet sich darin, daß Vitamin D_3 die Phosphatabsorption aus dem Darm erhöht und außerdem die renale Rückresorption von Phosphor fordert.

Mit steigendem 25(OH)D-Spiegel wäre jedoch ein Absinken der PTH-Werte zu erwarten gewesen (siehe 3.1.2.), jedoch nur 4 Tiere zeigten einen PTH-Abfall. 10 Tiere hatten nahezu unveränderte Werte. Bei 5 Tieren wurde sogar ein Anstieg des PTH-Spiegels beobachtet (siehe Anhang Tab. 5 A und B).

Die Ergebnisse der Vitamin D_3-Depletionsphase zeigen, daß Callithrix jacchus eine sehr geringe Vitamin D_3-Speicherkapazität besitzt. Bei Haltung in Gefangenschaft ohne Exposition gegenüber UV-Licht ist die Species daher auf die ständige Zufuhr von Vitamin D_3 mit der Nahrung angewiesen. Bereits nach einer Depletionszeit von 3 Wochen ließen sich im Serum der Tiere nur noch geringe 25(OH)D-Spiegel nachweisen, nach weiteren 4 Wochen ist praktisch kein 25(OH)D nachweisbar. Da die Tiere sehr klein sind und dementsprechend einen hohen Energieumsatz pro Kilogramm Körpermasse haben, war dieser relativ schnelle 25(OH)D-Abfall zu erwarten. Bei Küken konnte zum Beispiel nach 14 Tagen Vitamin D-Depletionszeit kein nachweisbarer Spiegel mehr an $1,25(OH)_2D$ gefunden werden, bei 21 Tage alten Ratten nach 34 Tagen (MALLON et al., 1981).

Beim Menschen allerdings, der sein Vitamin D in der Regel weniger aus der Nahrung als vielmehr durch Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterol in der Haut erhält, wird eine beträchtliche Speicherkapazität vermutet (POSKITT et al., 1979), die groß genug ist, eine Versorgung über die Wintermonate zu gewährleisten.

Abhängig von der Höhe des 25(OH)D-Spiegels sank der Serum-Ca-Spiegel bei Callithrix jacchus bis zum Ende der Vitamin D_3-Depletionsphase trotz signifikantem PTH-Anstieg ($p \leq 0{,}025$) signifikant ab ($p \leq 0{,}05$) (siehe 5.2.2.). Ursache dafür dürfte die wegen fehlendem Vitamin D_3 ungenügende Bildung des Ca-BP und dadurch eine mangelhafte Calcium-Absorption aus dem Darmtrakt sein. Außerdem entwickelt das Skelett bei längerer Vitamin D-Depletion eine gewisse Resistenz gegenüber PTH (RASMUSSEN et al., 1963). Während die intestinalen Folgen eines Parathormonmangels (siehe 3.1.2.) sich durch hohe Vitamin D_3-Gaben kompensieren lassen, ist aber umgekehrt ein Vitamin D_3-Defizit nicht durch Zufuhr von PTH auszugleichen (HEIDBREDER, 1978). Für das Absinken des Phosphatspiegels dürfte eine durch PTH induzierte Phosphaturie verantwortlich sein.

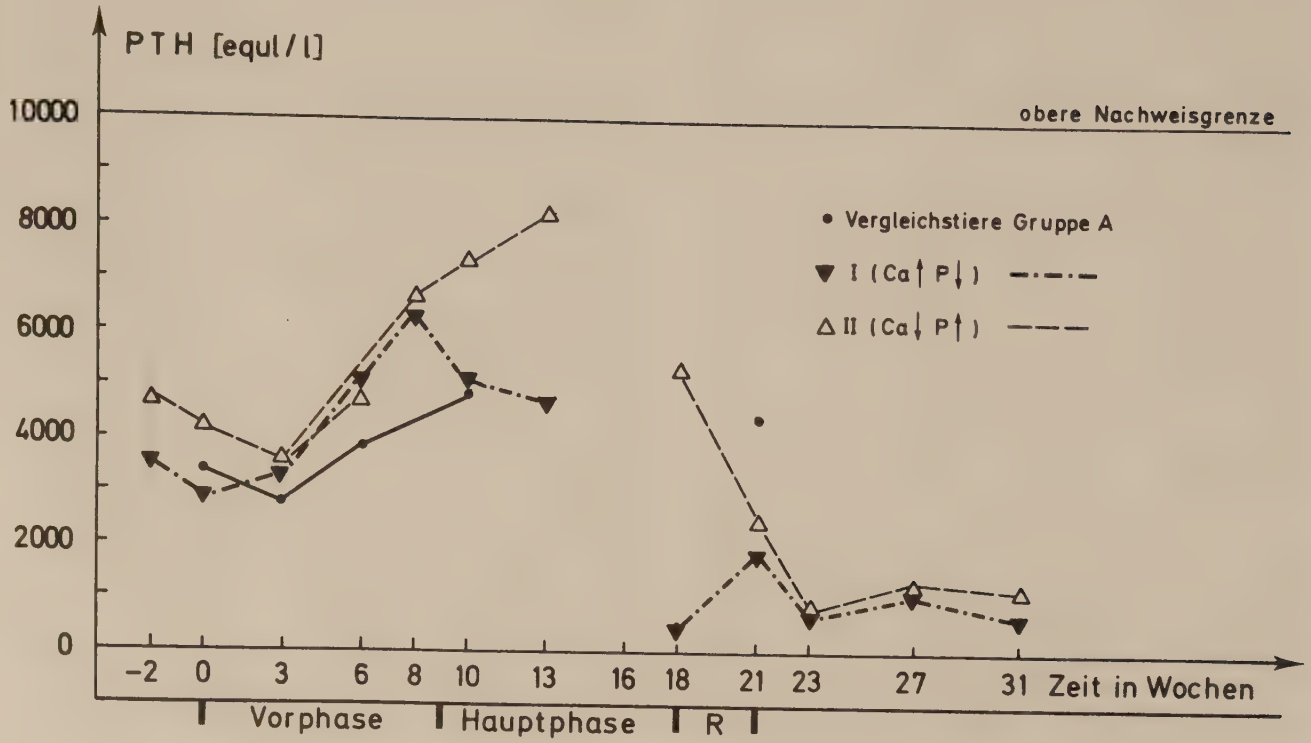
Am Ende der Vitamin D_3-Depletionsphase zeigten die Tiere charakteristische Symptome einer Vitamin D_3-Unterversorgung: Niedrige 25(OH)D-Spiegel, hohe PTH-Werte, im Vergleich zur Hoch-Vitamin D_3-Phase niedrige Calcium- und Phosphor-Spiegel. Bewegungsunlust als Ausdruck eines Knochenschmerzes, wie sie bei chronisch Vitamin D-depletierten Patienten oft vorkommt, war jedoch nicht zu beobachten.

Hauptphase

Die Blutparameter während der Fütterung mit extremen Diäten ohne Vitamin D_3 waren bei den Tieren der Gruppe I($Ca\downarrow P\downarrow$) gekennzeichnet durch absinkende PTH-Spiegel, signifikant ansteigende Ca-Spiegel und niedrige P-Spiegel, die AP blieb unverändert. Das Allgemeinbefinden war bei keinem Tier gestört.

Ursache des hohen Ca-Spiegels in Gruppe I dürfte ein passiver Ca-Einstrom aus dem Darm infolge des hohen Konzentrationsgefälles sein. Während FISCHER et al. (1973) durch Ca-Infusionen bei rachitischen Kindern keinen Abfall des PTH-Spiegels erzielen konnte, sanken in unseren Versuchen die PTH-Spiegel ab (n.s.), allerdings nicht auf den für den Menschen angegebenen Normwert. Abbildung 9 zeigt den PTH-Spiegel im Serum. Die wahrscheinlich zu hoch gemessenen Werte der 16. Blutentnahme (siehe 5.6.2.) wurden in dieser Graphik nicht berücksichtigt. Der niedrige P-Spiegel erklärt sich durch das geringe Angebot in der Nahrung und durch die PTH-Wirkung auf die renale Phosphatausscheidung.
Die Seren der Tiere der Gruppe II (Ca↓ P↑) wiesen sehr hohe PTH-, niedrige Ca-, hohe P-Spiegel und eine hohe Aktivität der AP auf.
Die gesteigerte Aktivität der Epithelkörperchen konnte weder den Anstieg des Serum-P noch einen Abfall des Ca-Spiegels verhindern. Außer bei 2 Tieren der Hoch-P-Diät, die aber schon bei den vorausgegangenen Blutentnahmen durch besonders niedrige 25(OH)D-Spiegel, hohe PTH-Werte, hohe AP- und niedrige Ca-Werte aufgefallen waren und später wegen schlechten Allgemeinbefindens aus dem Versuch genommen werden mußten, war jedoch bei keinem Tier das Allgemeinbefinden sichtbar reduziert. Allerdings trat bei den noch wachsenden Tieren der Gruppe II eine Gewichtsabnahme von 14% gegenüber der Vorphase auf (siehe Abb. 3). Auch GROTH (1962) beobachtete die wachstumshemmende Wirkung eines Ca-Defizits bei Küken, wobei die Gewichtsentwicklung bei einer Ca-Mangel-P-Überschuß-Diät noch ungünstiger verlief als bei einem einfachen Ca-Mangel. Da der Futterverzehr in dieser Phase jedoch deutlich erniedrigt war, ist als Ursache für die starke Gewichtsabnahme eine verminderte Akzeptanz wegen geschmacklicher Mängel nicht auszuschließen. Der hohe Mineralstoffgehalt in den extremen Diäten bedingt einen leicht bitteren Nachgeschmack. Die Geschmacksschwelle für Bitterstoffe, getestet mit Chininhydrochlorid, ist beim Menschen um 1/50 niedriger als bei Krallenaffen. Futter mit für sie erkennbaren bittere Geschmack lehnen sie deutlich ab (GLASER, 1972).

Abb. 9: Serum-Parathormon-Spiegel



Zusatz von hohen Vitamin D_3-Dosen (oral und parenteral) erhöhten in beiden Gruppen Calcium und Phosphor im Serum, die PTH-Werte sanken ab und die 25(OH)D-Spiegel stiegen an. Bemerkenswert war der signifikant ($p < 0{,}025$) höhere 25(OH)D-Spiegel bei den Tieren der Hoch-Ca-Diät gegenüber den Tieren der Hoch-P-Diät (siehe 5.2.5.). DELUCA (1979) konnte bei Ratten eine erhöhte Produktion von $1,25(OH)_2D_3$ bei einer Ca-Mangeldiät gegenüber einer Hoch-Ca-Diät feststellen. Der niedrigere 25(OH)D-Spiegel der mit der Hoch-P-Diät gefütterten Tiere könnte Ausdruck einer erhöhten Umwandlung von 25(OH)D in 1,25(OH)D sein. Ursache des angestiegenen Ca-Spiegels ist die Ca-bereitstellende Wirkung von $1,25(OH)_2D_3$. Dabei dürfte bei den Tieren der Gruppe I (Ca ↑ P ↓) das in der Nahrung enthaltene Ca als Hauptquelle dienen. Bei den Tieren der Gruppe II (Ca ↓ P ↑) kommt infolge des Calciumdefizits in der Nahrung nur die Mobilisierung aus dem Knochen in Frage.

Auch der Anstieg des P-Spiegels in beiden Gruppen beruht auf einer Vitamin D-Wirkung.

In der Gruppe II konnte die immer noch hohe Aktivität der Epithelkörperchen den starken Anstieg des Serum-P nicht verhindern. Neben der Resorption von P aus dem Darm könnte ein von GELFERT (1979) angeführter sogenannter "Booster Effekt" wirken, bei dem durch die Parathormonwirkung neben dem Ca eine solche Menge an P aus dem Knochen freigesetzt wird, daß die Ausscheidungskapazität der Niere überschritten wird. Wir haben bei den Tieren der Gruppe II die paradoxe Situation, daß Vitamin D_3, das normalerweise eine Rachitis oder Osteomalacie heilt, dem Skelett noch mehr Ca entzieht.

Regenerationsphase

Nach Umstellung auf die Diät mit "optimalem" Ca : P-Verhältnis unterschieden sich beide Gruppen nicht mehr signifikant in Bezug auf die gemessenen Blutparameter. Allerdings lagen die gemessenen 25(OH)D-Werte bei den hoch-Vitamin-D-versorgten Tieren mit 500 nmol/l weit über den beim Menschen gemessenen Werten.

Auch die Ca- und P-Spiegel lagen höher als in der Literatur für Krallenaffen und Menschen angegeben. Aus diesem Grund muß eine Vitamin D_3-Versorgung mit 3000 IE/kg für diese Spezies zumindest als dem Bedarf übersteigend angesehen werden.

GROTH (1962) beobachtete das Auftreten von Tetanien bei Umstellung von 12 Wochen alten Hühnern von einer P-Mangel-Diät auf eine ausgeglichene Diät. Er interpretiert dies als Unvermögen der infolge des relativen Ca-Überschußes atrophierten Epithelkörperchen, auf die veränderte Situation zu reagieren. Diese Ätiologie wurde auch beim Auftreten der hypocalcämischen Gebärparese bei Rindern nach reichlicher Ca-Fütterung prä partum vermutet. In unserem Versuch traten keine Tetanien auf.

10 Wochen nach Versuchsende, bei einer Diät mit einem Vitamin D_3-Gehalt von 2000 IE/kg Futter, hatten die Tiere signifikant höhere 25(OH)D-Spiegel und signifikant niedrigere PTH-Spiegel als zu Beginn des Versuchs ($p \leq 0{,}025$). Dies bestätigte sich auch bei den Vergleichstieren der Spezies C. jacchus und S. fuscicollis. Außerdem zeigte die AP bei Gaben von 2000 IE Vitamin D_3/kg Futter eine signifikant niedrigere Aktivität als bei 1000 IE Vitamin D_3/kg Futter. Die niedrigen Werte sowohl von PTH als auch von AP lagen im Bereich des Normalwertes beim Menschen. Eine alleinige Fütterung der Koloniediät mit 1000 IE Vitamin D_3/kg Futter scheint als Vitamin D-Versorgung nicht ausreichend zu sein. Die Calciumhomöostase wird durch einen fein abgestuften Regelmechanismus zwischen PTH und $1,25(OH)_2D$ aufrechterhalten. Da die Tiere sich in einem latenten Vitamin D-Defizit befinden, ist die Absorption von Calcium aus dem Darm ungenügend. Diese Mangelsituation wird durch eine vermehrte PTH-Sekretion kompensiert. So wird ein ausreichender Calciumspiegel durch Ca-Freisetzung aus dem Knochen aufrechterhalten. Der Knochen verarmt so an Mineralstoffen. Als Ursache dafür, daß in der Phase hoher Vitamin D_3-Versorgung zu Beginn des Versuchs die PTH-Werte nicht bei allen Tieren wie erwartet abgesunken sind, ist die relativ kurze Zeit von 3 Wochen anzusehen.

Denkbar wäre auch, daß das in der Vitaminvormischung verwendete Cholecalciferol (2 mg auf 1000 g Futter) nicht gleichmäßig in der Diät verteilt ist. Daraus ergäbe sich für manche Tiere eine temporäre Mangelsituation, die durch eine Blutuntersuchung festgestellt wird. Über einen längeren Zeitraum dürfte so jedoch eine ausreichende Vitamin D_3-Versorgung gewährleistet sein. Dies würde auch die zum Teil sehr hohen PTH-Werte und die relativ große Streuung bei den Blutparametern 25(OH)D und PTH zu Versuchsbeginn erklären.

Ein Mangel an Calcium in der Diät kann mit großer Wahrscheinlichkeit als Ursache für die hohen PTH-Werte ausgeschlossen werden, da durch höhere Vitamin D_3-Gaben eine Normalisierung der Werte erreicht wurde.

Die Tiere befinden sich zeitweise oder chronisch in einer Calciummangelsituation, die Symptome sind dem Krankheitsbild sekundärer Hyperparathyreoidismus zuzuordnen.

6.2. Röntgenologische Untersuchung

DREIZEN et al. (1967) konnten nach Vitamin D_3-Mangelfütterung bei Callithrix jacchus, Saguinus oedipus und Saguinus fuscicollis röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Osteomalacie feststellen. Leider ist die Versuchsdauer hier nicht angegeben. Vom Menschen weiß man, daß Demineralisierungen des Knochens erst bei mindestens 30% Mineralverlust sichtbar sind (MÜNZENBERG u. KARZEL, 1983).

Daß wir bei unseren Versuchstieren keine röntgenologischen Veränderungen festgestellt haben, kann daran liegen, daß die Demineralisierung bei dieser Ca-Mangelsituation nicht genug ausgeprägt war. Eventuell wäre es aber möglich, durch empfindlichere, aber leider sehr aufwendige Methoden bei unserer Versuchsdauer Veränderungen zu diagnostizieren. Eine dieser Methoden wäre die Bestimmung des Absorptionskoeffizienten peripherer Knochen mit Hilfe einer monochromatischen γ-Strah-

lung eines Radionuklids. Daraus läßt sich ein Maß für die Knochendichte ableiten (ZIMMERMANN et al., 1973). Eine andere Methode ist die Mikroradiographie, die aktives mit inaktivem Knochengewebe in Beziehung setzt. Hierzu sind Knochenbiopsieproben erforderlich (JOWSEY, 1966).

6.3. Mögliche Ursachen für einen höheren Vitamin D_3-Bedarf bei Krallenaffen.

Bis heute steht noch nicht fest, ob Vitamin D_2 nicht oder nur schlechter als Vitamin D_3 von Neuweltaffen verwertet wird, und welche Ursachen hierfür in Frage kommen.

Auch ist noch ungeklärt, warum diese Tiere Vitamin D_3-Gaben tolerieren, die bei anderen Tieren toxisch sind. So wird z.B. ein besonders hoher Turnover von Steroidhormonen und Steroiden der Nebenniere mit dem hohen Bedarf in Zusammenhang gebracht (KING, 1976). Eine andere Überlegung ist, daß das durch den großen Anteil von Obst in der natürlichen Nahrung bedingte enge Ca : P-Verhältnis durch hohe Vitamin D_3-Dosen ausgeglichen werden soll, so daß eine ausreichende Ca-Resorption gewährleistet ist (BAKER u. HERBERT , 1972).

Es ist bekannt, daß Callithrix jacchus und die ebenfalls zu den Neuweltaffen gehörende Species Cebuella pygmera, in ihrem Biotop große Mengen Baumsaft verzehren (COIMBRA-FILHO u. MITTERMEIER, 1978). KING (1976) vermutet, daß dieser Baumsaft Vitamin D-ähnliche Substanzen enthält, ähnlich dem in Südamerika vorkommenden Nachtschattengewächs Solanum malacoxylon. RAMBECK und ZUCKER (1982) konnten für Solanum malacoxylon, das auch für das Auftreten enzootischer Calcinosen bei Weidetieren verantwortlich gemacht wird, einen Wirkstoffgehalt von 170.000 IE Vitamin D_3/kg ermitteln. Denkbar wäre dann eine Art Adaptationsmechanismus als Schutz vor einer möglichen Vitamin D_3-Intoxikation mit der Nahrung.

Frakturbereitschaft

Die erhaltenen Ergebnisse lassen keine direkten Schlüsse auf den Zusammenhang zwischen der Ca-, P-und Vitamin D-Zufuhr und vereinzelt aufgetretenen Frakturen bei der Ernährung mit Koloniediät zu. Es ist jedoch naheliegend, daß einzelne Tiere mit individuell erhöhtem Vitamin D_3-Bedarf, vielleicht auch gelegentlichen Resorptionsstörungen und besonders hohem Obstverzehr - und damit verringerter Aufnahme der Koloniediät - bei der Vitamin D_3-Konzentration von 1000 IE/kg in einem Vitamin D-Mangel mit entsprechenden Folgen für das Skelett geraten.

7. ZUSAMMENFASSUNG

19 Tiere der Species Callithrix jacchus erhielten 6 Wochen eine Vitamin D-freie Diät, anschließend 7 Wochen eine P-Mangel-Diät mit Ca-Überschuß (Ca: 1,92%, P: 0,14%; n = 10) bzw. eine Ca-Mangel-Diät mit P-Überschuß (Ca: 0,10%, P: 0,98%, n = 9). Beide Imbalancediäten waren Vitamin D-frei.

Vor Versuchsbeginn (Koloniediät: Ca: 0,67%, P: 0,54%, 1000 IE Vitamin D_3/kg) waren die PTH-Werte bereits stark erhöht, verglichen mit den als normal erachteten PTH-Werten nach Versuchsende (Koloniediät 2000 IE Vitamin D_3/kg).

Während der Vitamin D-Depletion fielen die 25(OH)D-Konzentrationen im Serum unter die Nachweisgrenze, die Ca- und P-Konzentrationen sanken ebenfalls. Die PTH-Werte erhöhten sich stark.

Die Ca-Mangel-Diät führte zu extrem hohen PTH-Werten, einem signifikanten Abfall des Serumcalciums und einem Anstieg des anorganischen Serumphosphors.

Die P-Mangel-Diät bewirkte einen starken Abfall des anorganischen Serumphosphors , begleitet von einem signifikanten Anstieg der Calciumkonzentrationen. Die PTH-Werte blieben erhöht, stiegen in der Phase des P-Mangels jedoch nicht weiter an.

Vitamin D_3-Gaben zu den Mangeldiäten (3000 IE/kg Futter) bewirkten bei den Tieren beider Gruppen einen sehr starken Anstieg des 25(OH)D-Gehaltes im Serum, bei den "P-Mangeltieren" war dieser Anstieg signifikant größer als bei den "Ca-Mangeltieren".

Umstellung auf die Diät mit ausgeglichenem Ca : P-Verhältnis (Ca: 0,67%, P: 0,54%) und einem Vitamin D_3-Gehalt von 2000 IE/kg Futter bewirkte eine Normalisierung aller gemessenen Parameter.

Röntgenaufnahmen des Beckens und der Femura aller Tiere vor Versuchsbeginn und am Ende der Vitamin D-und Ca-bzw. P-Mangelernährung ergaben keine Unterschiede bzw. Hinweise auf osteomalazische Veränderungen.

Aus den Ergebnissen wird geschlossen,daß

1. Krallenaffen der Species C. jacchus selbst extreme Disproportionen in der Calcium- und Phosphor-Zufuhr über mehrere Wochen tolerieren, zumindest was auffällige Veränderungen am Skelett, im Verhalten und in der Körpergewichtsentwicklung betrifft. Die Auswirkungen der Ca-Mangeldiät wurde jedoch schlechter kompensiert als die der P-Mangeldiät. Dies zeigte sich auch anhand der stärkeren Gewichtsabnahmen.

2. Die Kompensation dieser extremen diätetischen Verhältnisse war von sehr hohen PTH-Ausschüttungen und veränderten Ca- und P-Konzentrationen im Serum begleitet.

3. 25(OH)D-Werte im Serum unter der Nachweisgrenze wurden ebenfalls viele Wochen ohne auffällige klinische Erscheinungen (Ausnahme: PTH-Werte und das Ca : P-Verhältnis im Serum) toleriert.

Die Gesamtheit der Daten läßt schließen, daß eine Vitamin D-Konzentration im Futter (Bruttoenergie: 4371 kcal/kg Diät Ca: 0,67%, P: 0,56%) von 1000 IE/kg marginal ist und bereits kompensatorischen Aufwand erfordert. 3000 IE Vitamin D_3/kg Futter scheinen den Bedarf jedoch beträchtlich zu überschreiten.

Eine Konzentration von 2000 IE/kg Diät dürfte dem tatsächlichen Bedarf in etwa entsprechen.

Daß eine Versorgung mit nur 1000 IE Vitamin D_3/kg Diät über einen längeren Zeitraum im Einzelfall zu Skelettdystrophien und einer erhöhten Frakturbereitschaft beiträgt, ist aufgrund der erhaltenen Ergebnisse nicht auszuschließen.

SUMMARY

Extreme Calcium : Phosphorus Ratio in the Diet of Callithrix jacchus: An Investigation in the Requirements of Calcium, Phosphorus and Vitamin D

19 animals of the species Callithrix jacchus were fed a pelleted diet free of vitamin D for a period of six weeks. The following 7 weeks, one group (n = 10) received a diet deficient in P with Ca excess (Ca: 1,92%, P: 0,14%), another group (n = 9) a diet deficient in Ca with P excess (Ca: 0,10%, P: 0,98%). There was no vitamin D in both imbalanced diets.

Prior to the start of the experiment (colony diet: Ca:0,67%, P: 0,56% , 1000 IU vitamin D_3/kg) the PTH levels were already rather high compared to those measured after the termination of the experiment (colony diet 2000 IU/kg diet), which are considered to be normal values.

In the period of vitamin D-depletion no serum concentrations of 25(OH)D were detectable, while serum PTH levels increased extremely. Serum levels of Ca and P declined as well.

Ca deprevation resulted in extreme high PTH levels, a significant drop in serum calcium and an elevated serum level of inorganic P.

Lack of P in the diet was followed by a marked decrease of serum level of inorganic P, accompanied by a significant increase of Ca. The PTH remained high.

Vitamin D_3 supplementation of the deficiency diets led to an enormous rise in 25(OH)D serum level, which was at the beginning significantly higher in the "P-deficient" animals.

All parameters measured returned to normal three weeks after shifting to a diet balanced in Ca and P with 2000 IU vitamin D_3/kg of diet.

X-ray examination before and after the deficiency phases showed no differences, no signs of osteomalacie could be observed.

The following conclusions seem to be justified:

1. Marmosets (C. jacchus) are able to tolerate even extreme disproportions in Ca and P supply for several weeks, at least as far as striking ulterations in the skelton, in behaviour and in change of body weight are concerned. The compensation of the dietary deficiencies seemed to be more difficult in the case of Ca-deprevation.

2. High PTH levels and altered Ca- and inorganic P-serum levels accompanied the dietary insufficiencies.

3. Very low 25(OH)D-serum levels were tolerated over several weeks, at least without obvious clinical manifestation (except serum-PTH and serum-Ca and -inorganic P).

The total of the data measured suggest that vitamin D concentration in the diet (gross energy: 4371 kcal/kg diet, Ca: 0,67%, P: 0,54%) of 1000 IU/kg is marginal and requires considerable compensatory effort. 3000 IU vitamin D_3/kg of diet seem to surpass the requirement considerably.

A level of 2000 IU/kg of diet should be rather close to the actual requirements.

It cannot be excluded that a supply of only 1000 IU/kg of diet over longer periods of time contributes in some individuals to skeletal dystrophy and increased disposition to fractures.

9. LITERATURVERZEICHNIS

ABBOTT, D.H., 1977
The physical, hormonal aund behavioural development of the common marmoset, Callithrix jacchus jacchus. in: Biology and Behaviour of Marmosets. (Eds.: H. Rothe et al.) Eigenverlag H. Rothe, Göttingen,pp 99-106

ANAST, C.C., D. ARNAUD, H. RASMUSSEN and A. TENENHOUSE, 1967
Thyreocalcitonin and the response to parathyroid hormone.
J. clin. Invest. 46, 57-64

ANDERSON, M.P., R.D. HUNT, H.J. GRIFFITH, K.W. McINTYRE and R.E. ZIMMERMANN, 1977
Long-term effect of low dietary calcium: phosphate ratio on the skeleton of Cebus albifrons monkeys.
J.Nutr. 107, 834-839

ARNAUD, C.D., H.S. TSAO and T. LIDTLEDIKE, 1971
Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum.
J. Clin. Invest. 50, 21-34

BAKER , M.J.M. and R.T. HERBERT , 1972
Diseases of the skeleton
in: Pathology of Simian Primates
(Ed.: R.N.T.-W. Fiennes) Part. I, Karger, Basel, pp 433-519

BARLET, J.-P., 1982
Comparative physiology of calcitonin.
in: Endocrinology of Calcium Metabolism (Ed.:J.A. Parson), Raven Press, New York, pp 235-270

BELSEY, R.E., H.F. DELUCA and J.T. POTTS, jr., 1974
Selctive binding properties of vitamin D transport protein in chick plasma in vitro.
Nature, 247, 208-209

BERNBECK, R. und G. DAHMEN, 1976
Kinderorthopädie (Eds.: R. Bernbeck u. G. Dahmen), Georg Thieme Verlag, Stuttgart

BERSON, S.A. and R.S. YALAW, 1968
Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormon in plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 1037-1047

BLUM, J.W., G.P. MAYER and J.T.POTTS, jr.1974
Parathyroid hormone responses during spontaneous hypocalcemia and induced hypercalcemia in cows.
Endocrinology 95, 84-92

BOUILLON, R., H.v.BAELEN and P. de MOOR, 1976a
The transport of vitamin D in the serum of primates.
Biochem. J. 159, 463-466

BOUILLON, R., H. v. BAELEN, W. ROMBAUTS and P. de MOOR, 1976b
The purification and characterisation of the human-serum binding protein for the 25-hydroxycholecalciferol (Transcalciferin).
Eur. J. Biochem., 66, 285-291

BRAND, J.S., 1982
Cellular biochemistry of bone formation and resorption. in: Endocrinology of Calcium Metabolism (Ed.: J.A. Parsons), Raven Press, New York, pp 423-443

BRASS, W., H. SCHEBITZ, und K. DÄMMRICH, 1975
Skelett. in: Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende (Eds.: H. Schebitz u. W. Brass) Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, pp 468-489

BRUHIN, H., 1979
Callithrix jacchus, Marmoset. Ein neues Versuchsmodell.
Z. Versuchstierk. 21, 209-221

BULLOCK, B.C. and J.A. BOWEN, 1966
Rickets and osteomalacia in Squirrel monkeys.
Fed. Proc. 25, 533

CANTERBURY, J.M., L.A. BRECKER, G.S. LEVEY, P.L. KOZLOVSKIS, E. RUIZ, J.E. ZULL and E. REISS, 1975
Metabolism of bovine parathyroid hormone: Immunological and biological characteristics of fragments generated by liver perfusion.
J. Clin. Invest. 55, 1245-1253

CARE, A.D., D.W. PICKARD, M. PEACOCK, B. MAWER, C.M. TAYLOR, J. REDEL, A.W. NORMAN, 1977
Reduction of parathyroid hormone secretion by 24, 25-dihydroxy-cholecalciferol (24,25-DHCC).
in: Vit D Biochemical, Chemical and Clinical Aspects Related to Ca Metabolism, Proceedings of the third workshop on Vitamin D, Asiloma, Pacific Grove, California, USA, January 1977, (Eds.: A.W. Norman, K. Schaefer, J.W. Coburn, H.F. DeLuca, D. Fraser, H.G. Crigoleit, D.v. Herrath), Walter d. Gruyter, Berlin, New York, pp 102-107

CHEN, P.S.jr., and H.B. BOSMAN , 1964
Effects of vitamin D_2 and D_3 and serum calcium and phosphorus in rachitic chicks.
J. Nutr. 83, 133-139

CHERTOW, B.S., D.J. BAYLINK, J.E. WERGEDAL, M.H.H. SU and A.W. NORMAN, 1975
Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1.25 dihydroxycholecalciferol.
J. Clin. Invest. 56, 668-678

CHESNEY, R.W., A.J. HAMSTRA, H.F. DELUCA, 1981
Rickets of prematurity.
Am. J. Dis. Child, 135, 34-37

COIMBRA-FILHO, A.F. and R.A. MITTERMEIER, 1978
Tree-gouging, exudate eating and the "shorttusked" condition in Callithrix and Cebuella.
in: The Biology and Conservation of the Callithrichidae. (Ed.: D.G. Kleiman), Smithsonian Institution Washington, pp 105-115

COPP, H.D., E.C. CAMERON, B.A. CHENEY, A.F. DAVIDSON and K.G. HENZE, 1962
Evidence for calcitonin - A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrinology 70, 638-648

DÄMMRICH, K., 1967
Erkrankungen des Skeletts bei jungen Affen.
Kleintierpraxis, 12, 156-162

DAHME, E., 1978
Stütz- und Bewegungsapparat.
in: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere (Eds.: Dahme u. E. Weiss), Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, pp 274-311

DELUCA, H.F. und H.K. SCHNOES, 1976
Metabolism and mechanism of action of vitamin D.
Ann. Rev. Biochem. 45, 631-666

DELUCA, H.F., 1979
Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system.
J. Steroid Biochem. 11, 35-52

DI BELLA, F.P., C.D. ARNAUD and H.B. BREWER, jr., 1976
Relative biologic activities of human and bovine parathyroid hormones and their synthetic, NH_2-terminal (1-34) peptides, as evaluated in vitro with renal cortical adenylat cyclase obtained from three different species.
Endocrinology 99, 429-436

DIETEL, M., G. DORN, R. MONTZ and E. ALTENAHR, 1979
Influence of vitamin D_3, 1,25-dihydroxy vitamin D_3, and 24, 25-dihydroxy vitamin D_3 on parathyroid hormone secretion, adenosine 3', 5'-monophosphate release, and ultrastructure of parathyroid glands in organ culture.
Endocrinology, 105, 237-245

DOCUMENTA GEIGY, 1968
Wissenschaftliche Tabellen.
Geigy Pharmazeutika, Wehr (Baden)

DREIZEN, S., B.M. LEVY, S. BERNICK, J.K. HAMPTON and L. KRAINTZ, 1967
Studies on the biology of the periodontium of marmosets. III. Periodontal bone changes in marmosets with osteomalacia and hyperparathyroidism.
Israel J. Med. Sci. 3, 731-738

DREIZEN, S., B.M. LEVY and S. BERNICK, 1973
Diet-induced atheriosclerosis in the marmoset.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 143, 1218-1223

DUELAND, S., J.I. PEDERSEN, P. HELGERUD and C.A. DREVON, 1982
Transport of vitamin D_3 from rat intestine.
J. Biol. Chem. 257, 146-150

EDELSTEIN, S., D.E.M. LAWSON and E. KODICEK, 1973
The transporting proteins of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in serum of chicks and other species.
Biochem. J. 135, 417-426

EDELSTEIN, S., 1974
Vitamin D binding proteins.
Vitamins Horm. 32, 407-428

ESCAJADILLO, A., R.T. BRONSON, P. SEHGAL und K.C. HAYES, 1981
Nutritional evaluation in cotton-top tamarins (Saguinus oedipus).
Lab. Anim. Sci. 31, 161-165

FISCHER, J.A., U. BINSWANGER, A. FANCONI, R. ILLIG, K. BAER-LOCHER and A. PRADER, 1973
Serum parathyroid hormone concentrations in vitamin D deficiency rickets of infancy: Effects of intravenous calcium and vitamin D.
Horm. Metab. Res. 5, 381-385

FISCHER, J.A., J.W. BLUM, W. HUNZIKER and U. BINSWANGER, 1975
Regulation of circulating parathyroid hormone levels: Normal physiology and consequences in disorder of mineral metabolism.
Klin. Wschr. 53, 939-954

FLURER, C., R. SCHEID and H. ZUCKER, 1983
Evaluation of a pelleted diet in a colony of marmosets and tamarins.
Lab. Animal Sci. 33, 264-267

FRASER, D.R. and E. KODICEK, 1970
Unique biosynthesis by kidney of a biologically active Vitamin D metabolite.
Nature 228, 764

FREYSCHMIDT, J., 1980
Knochenerkrankungen im Erwachsenenalter.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

GARCIA, F.G., 1976
Primate husbandry and reproduction.
in: First Inter-American Conference in Conversation and Utilization of American Nonhuman Primates in Biomedical Research, Lima, 1975; Pan American Health Organisation. Scientific Publication No. 317, pp 51-64

GEDALIA, J. and M. KLETTER, 1964
Effects of parathyroid hormone on bone composition in rats.
Endocrinology 74, 165-169

GELFERT, U., 1979
Vitamin D-Bestimmung mittels diätetisch induzierter akuter Hypophosphatämie.
Vet.med. Diss., München

GLASER. D., 1972
Vergleichende Untersuchungen über den Geschmackssinn der Primaten.
Folia primat. 17, 267-274

GROTH, W., 1962
Experimentelle Untersuchungen über Calcium- und Phosphat-Mangel-Osteopathien und ihre Beziehung zur Epithelkörperchenfunktion und zum Mineralstoffgehalt des Blutes bei wachsenden Hühnern.
Zbl. Vet. Med. 9, 1009-1040

HABENER, J.F. and J.W. JACOBS, 1982
Biosynthesis and control of secretion of the calcium-regulating peptide.
in: Endocrinology of Calcium Metabolism (Ed.: J.A. Parson), Raven Press, New York, pp 143-181

HAMPTON, J.K.jr., S.H. HAMPTON and B.T. LANDWEHR, 1966
Observations on a successful breeding colony ot the marmoset, oedipomidas oedipus.
Folia primat. 4, 265-287

HARMEYER, J., C. v. GRABE, J. WINKLER, 1982
Pseudovitamin D deficiency ricket in pigs.
Expl. Biol. Med. 7, 117-125

HARRIS, R.S., J.R. MOOR and R.L. WANNER, 1961
Calcium metabolism of the normal rhesus monkey.
J. Clin. Invest. 40, 1766-1774

HASCHKE, F., R. SCHILLING und I. STEFFAN, 1983
Kalcium- und Phosphorstoffwechsel beim Frühgeborenen.
Nutrition, 7, 228-232

HAY, A.W.M. and G. WATSON, 1975
Binding of 25-hydroxy vitamin D_2 to plasma protein in New World Monkeys.
Nature 256, 150

HAY, A.W.M. and G. WATSON, 1977
Evolution of vitamin D serum transport proteins.
in: Vit D Biochemical, Chemical and Clinical Aspects Related to Ca Metabolism. Proceedings of the third Workshop on Vitamin D, Asiloma, Pacific Grove, California, USA, January 1977 (Eds.: A.W. Norman, K. Schaefer, J.W. Coburn, H.F. DeLuca, D. Fraser,H.G. Crigoleit, D.v. Herrath), Walter de Gruyter - Berlin, New York, pp 483-489

HEIDBREDER, E., 1978
Parathormon. Funktion und Interaktion im Calciumstoffwechsel.
Med. klin. 73, 1091-1097

HERSHKOVITZ, P.,1977
Living New World Monkeys, Vol. I
University of Chicago Press

HIDDELSTONE, W.A., 1975
Large scale production of small laboratory primate : Callithrix jacchus.
in: The Laboratory Animal in the Study of Reproduction. 6th Symp. Thessaloniki, 1975. (Eds.: T. Antikatzides, S. Erichsen and A. Spiegel), Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 51-57

HOLMES, A.W., M. PASSOVOY and R.B. CAPPS, 1967
Marmosets as laboratory animals.
III. Blood chemistry of laboratory - kept marmosets with particular attention to liver function and structure.
Lab. Animal Care, 17, 41-47

HORN, K. and I. MARSCHNER, 1983
Normwerte der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

HUNT, R.D., F.G. GARCIA and D.M. HEGSTED , 1966
Vitamin D requirement of New World Primates.
Fed. Proc. 25, 545

HUNT, R.D., F.G. GARCIA and D.M. HEGSTED , 1967
A comparison of vitamin D_2 and D_3 in New World Primates.
I. Production and regression of osteodystrophia fibrosa. Lab. Animal Care, 17, 222-234

HUNT, R.D. and F.G. GARCIA, 1967
Vitamin D_2 and D_3 in New World Primates: Influence on calcium absorption.
Science, 157, 943-946

HUNT, R.D., F.G. GARCIA and D.M. HEGSTED , 1969
Hypervitaminosis D in New World Monkeys.
Amer. J. Clin. Nutrit. 22, 358-366

HUNT, R.D., F.G. GARCIA and R.J. WALSH, 1972
A comparison of the toxicity of ergocalciferol and cholecalciferol in rhesus monkeys (Macaca mulatta).
J. Nutr. 102, 975-986

JEFFREE, G.M., 1962
Phosphatase activity in the limb bones of monkeys (Lagothrix humboldti) with hyperparathyroidism.
J. clin. Path. 15, 99-111

JELINEK, V., 1964
Biologische Methoden.
in: Vitamine, Chemie und Biochemie, Band I (Ed.: J. Fragner), VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, pp 678

JOWSEY, J., 1966
Quantitative microradiography. A new approach in the evaluation of metabolic bone disease.
Amer. J. Med. 40, 485-491

JOWSEY, J., E. REISS and J.M. CANTERBURY, 1974
Long-term effects of high phosphate intake on parathyroid hormone levels and bone metabolism.
Acta Orthop. Scand. 45, 801-808

KARG, H., 1953
Untersuchungen über den Vitamin D-Gehalt der Milch unter besonderer Berücksichtigung seiner analytischen Feststellung.
Med. vet. Diss., München

KAUMANNS, W., 1982
Verhaltensbeobachtungen an Schnurrbarttamarinen (Saguinus m. mystax).
Zeitschrift des Kölner Zoo 4, 107-117

KENT, S.P., G.F. VAWTER, R.M. DOWBEN, R.E. BENSON, 1957
Hypervitaminosis D in Macaca mulatta monkeys: a clinical and pathologic study.
Air Force school of Aviation medicine (Randolph Field, Tex.)
Research Report, 145, 1-38

KING, G.J., 1975
Feeding and nutrition of the Callithricidae at the Yersey Zoological Park.
12th annual report. Extract from the Yersey Wildlife Preservation Trust, 1975

KING, G.J., 1976
An investigation into "Wasting Marmoset Syndrome" at Yersey Zoo.
13th annual report, Extract from the Yersey Wildlife Preservation Trust, 1976

KING, G.J., 1978
Comparative feeding and nutrition in captive, nonhuman primates.
Brit. J. Nutr. 40, 55-62

KING, T.O., and J.L. GARGUS, 1967
Normal blood values of the adult female monkey (Macaca mulatta).
Lab. Animal Care, 17, 391-396

KINGSTON, W.R., 1969
Marmosets and Tamarins.
Lab. Anim. Handb. 4, 243-250

KRAFT, W. und U.M. DÖRR, 1981
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze, Pferd.
H. & M. Schaper Verlag, Hannover

KREITMAIR, H. und T. MOLL, 1928
Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin D.
Münch. Med. Wschr. 75, 637-639, addendum 75, 1113

KROKOWSKI, E. und M. FRICKE, 1978
Die Entstehung der Osteoporose. Eine neue Konzeption.
Med. Welt, 29, 1483-1490

KROOK, L. and R.B. BARRETT, 1962
Simian bone disease - A secondary hyperparathyroidism.
Cornell Vet. 52, 459-492

KROOK, L., R.E. BARRETT, K. USUI and R.E. WOLKE, 1963
Nutritional secondary hyperparathyroidism in the cat.
Cornell Vet. 53, 224

KROOK, L. and J.E. LOWE, 1964
Nutritional secondary hyperparathyroidism in the horse: with a description of the normal equine parathyroid gland.
Path. Vet. 1, (Suppl.), 1-92

LAVENDER, A.R. and T.N. PULLMANN, 1963
Changes in inorganic phosphate excretion induced by renal arterial infusion of calcium.
Amer. J. Physiol. 205, 1025-2032

LEHNER, N.D.M., B. C. BULLOCK, T.B. CLARKSON and H.B. LOFLAND, 1967
Biological activities of vitamins D_2 and D_3 for growing squirrel monkeys.
Lab. Animal Care, 17, 483-493

LUCAS, N.S., E.M. HUME and H.H. SMITH, 1927
On the breeding of the common marmoset (Hapale jacchus Linn.) in captivity when irradiated with ultra-violet rays.
Proc. Zool. Soc. 30, 447-451

LUCAS, N.S., E.M. HUME and H.H. SMITH, 1937
On the breeding of the common marmoset (Hapale jacchus Linn.) in captivity when irradiated with ultra-violet rays-II. A ten years family history.
Proc. Zool. Soc. 107, 205-211

MALLON, J.P., A BORIS and G.F. BRYCE, 1981
Decrease in serum levels of 1,25 dihydroxycholecal-ciferol in rats and chickens fed a vitamin D-deficient diet.
J. Nutr. 111, 665-667

MARSCHNER, I., F. SPELSBERG, W.G. WOOD und P.C. SCRIBA, 1981
Diagnostik and Therapie des Hyperparathyroidismus.
Der Arzt im Krankenhaus 34,
Teil 1, 619-628a
Teil 2, 690-696
Teil 3, 757-765

MARTIN, D.P., 1978
Primates.
in: Zoo and Wild Animal Medicine (Ed.: M.E. Fowler), W.B. Saunders u. Co., Philadelphia, PA, pp 524-552

MAWER, E.B. , 1982
Functional control over the metabolic activation of calciferol.
in: Endocrinology of Calcium Metabolism. (Ed.: J.A. Parson), Raven Press, New York,pp 271-295

MÖNZENBERG, K.J. und K. KARZEL, 1983
Die Natriumfluorid-Therapie der Osteoporose.
Verlag für Medizin Fischer, Heidelberg

NAPIER, J.R. and P.H. NAPIER, 1967
A Handbook of Living Primates.
Academic Press, New York

NIALL, H.D., H. KEUTMANN, R. SAUER, M. HOGAN, B. DAWSON, G. AURBACH and J. POTTS, jr., 1970
The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I.
Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem 351,
1586-1588

POSKITT, E.M.E., T.J. COLE, D.E.M. LAWSON, 1979
Diet, sunlight , and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults.
Brit. med. J. 1, 221

RAMBECK, W.A. und H. ZUCKER, 1982
Vitamin D-artige Aktivitäten in calcinogenen Pflanzen.
Zbl. Vet.Med. A, 29, 289-296

RASMUSSEN , H., H. DELUCA, C. ARNAUD, C. HAWKER and M.v. STEDINGK, 1963
The relationship between vitamin D and parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 42, 1940-1946

RASMUSSEN, H. and P. BORDIER, 1973
The cellular basis of metabolic bone disease.
New Engl. J. Med. 289, 25-32

RECKLINGHAUSEN, F.D. von, 1881
Die fibröse oder deformierende Osteitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Calcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Festschr. Rudolph Virchow, Reiner Berlin, 1-89,
zit. nach Plonait H., 1969, Erbliche Rachitis der Saugferkel: Pathogenese und Therapie
Zbl. Vet. Med. A, 16, 271-316

REISS, E., J.M. CANTERBURY, M.A. BERCOVITZ and E.L. KAPLAN, 1970
The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man.
J. Clin. Invest. 49, 2146-2149

RESNICK, S., 1971
Bone disease in pet monkeys.
J. amer. vet.med. Ass. 159, 557-559

ROSENBLATT, M., G.V. SEGRE and J.T. POTTS, jr., 1977
Synthesis of a fragment of parathyroid hormone, b PTH- (28-48): an inhibitor of hormone cleavage in vivo.
Biochemistry, 16, 2811-2816

ROSENBLATT, M., G.V. SEGRE, G.W. TREGEAR, G.L. SHEPARD, G.A. TYLER and J.T. POTTS, jr., 1978
Human parathyroid hormone: synthesis and chemical, biological, and immunological evaluation of the carboxy-terminal region.
Endocrinology 103, 978-984

SACHS, L., 1972
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York

SHERWOOD, L.M., G.P. MAYER, C.F. RAMBERG, jr., D.S. KRONFELD, G.D. AURBACH and J.T. POTTS, jr., 1968
Regulation of parthyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate.
Endocrinology, 83, 1043-1051

STAMP, T.C.B., 1982
The clinical endocrinology of vitamin D.
in: Endocrinology of Calcium Metabolism (Ed.: J.A. Parson), Raven Press, New York, pp 363-422

STARE, F.J., S.B. ANDRUS, and O.W. PORTMAN, 1963
Primate in medical research with special references to New World Monkeys.
(Proceeding of a Conference on Research with Primates).
in: Research with Primates (Ed.: Pickering, D.E.)
Tektronix Foundation, Beaverton, Oregon, pp 59-66

THORINGTON, R.W., 1970
Feeding behaviour of nonhuman primates in the wild.
in: Feeding and Nutrition of Nonhuman Primates
(Ed.: R.S. Harris), Academic Press, New York and London, pp15-27

TOFT, R.J. and R.V. TALMAGE, 1960
Quantitative relationship of osteoclasts to parathyroid function.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 103, 611-613

TREGEAR, G.W., J. van RIETSCHOTEN, E. GREENE, H.T. KEUTMANN, H.D. NIALL, B. REIT, J.A. PARSONS and J.T. POTTS, jr., 1973
Bovine parathyroid hormone: Minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity.
Endocrinology 93, 1349-1354

WASSERMAN , R.H. and A.N. TAYLOR, 1966
Vitamin D_3-induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa.
Science, 152, 791-793

WASSERMAN , R.H. and A.N. TAYLOR, 1971
Evidence for a vitamin D_3-induced calcium-binding protein in New World Primates.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 136, 25-28

WASSERMAN , R.H. and R.A. CORRADINO, 1973
Vitamin D, calcium and protein synthesis.
Vitamins Horm. 31, 43-103

WASSERMAN , R.H. and C.S. FULLMER, 1983
Calcium transport, proteins, calcium absorption, and vitamin D.
Ann.Rev. Physiol. 43, 375-390

WIEDEMANN, J., H. SCHMIDT-GAYK, V. PIETSCH und E. MAYER, 1982
Rationelle Sättigungsanalyse zur Bestimmung des Vitamin D-Status (25-hydroylierte Vitamin-D-Metaboliten) aus kleinen Serummengen.
Lab. Med. 6, 220-224

WINDAUS, A., F. SCHENCK und F.v. WERDER, 1936
Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterin.
Hoppe-Seylers Z. phys. Chem. 241, 100-103

WIRTH, H., W. BUSELMAIER und V. SKRDLIK, 1979
Entwicklung einer standartisierten Alleindiät für Marmosetten und experimentelle Erfahrungen mit Marmosetten.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 92, 72-75

WIRTH, H. und B. BUSELMAIER, 1982
Long-term experiments with a newly-developed standardized diet for the New World Primates Callithrix jacchus jacchus and Callithrix jacchus penicillata (marmosets).
Laboratory Animals, 16, 175-181

WOOD, W.G., R. BUTZ, M. CASARETTO, R. HEHRMANN, H. JÜPPNER, I. MARSCHNER, H. ZAHN and R.D. HESCH, 1980
Preliminary results on the use of an antiserum to human parathyrin in a homologous radioimmunoassay.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18, 789-795

ZIMMERMANN, R.E., H.J. GRIFFITHS and C.D'ORSI, 1973
Bone mineral measurement by means of photon absorption.
Radiology 106, 561-564

ZMORA, E., R. GORODISCHER, J. BARLIV, 1979
Multiple nutritional deficiencies in infants from a strict vegetarian community.
Amer. J. Dis. Child, 133, 141-144

Anhang: Tabelle 1 A

Ca-Werte im Serum (mval/l), Tiere der Gruppe I (Ca ↑ P ↓)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät I			Diät I + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	·0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	5,0	5,7	5,2	7,6	5,4	6,2	3,6	5,8	6,6	5,5	5,3	5,6	5,1
2	5,3	5,8	5,5	5,2	4,8	5,6	5,8	7,3	5,9	6,1	5,5	5,8	5,2
3	5,2	5,2	5,3	6,8	5,2	5,1	5,4	5,7	6,8	5,8	5,6	5,6	kS
4	4,4	3,3	3,6	3,4	4,1	4,4	5,0	4,8	6,4	4,8	-	-	-
5	3,6	4,0	5,9	4,4	3,7	5,0	5,3	5,0	4,9	4,2	4,6	4,4	4,9
6	5,3	5,1	4,7	4,3	4,1	4,2	4,6	4,5	5,4	6,6	5,1	4,5	4,9
7	4,6	5,0	5,0	4,8	8,3	4,7	5,8	5,4	6,1	6,2	5,3	4,7	5,3
8	5,1	4,7	5,3	5,2	3,8	5,4	5,2	5,0	5,3	5,6	5,1	4,8	5,5
9	4,6	4,6	5,1	4,8	3,7	5,4	4,9	4,9	5,2	4,9	4,8	4,7	5,6
10	kS	5,0	5,1	5,0	3,7	5,1	5,6	5,4	6,4	5,2	5,4	4,9	5,2

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 1 B

Ca-Werte im Serum (mval/l), Tiere der Gruppe II (Ca ↓ P ↑)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät II			Diät II + 3000	Diät 0 +3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	4,4	4,3	3,9	3,5	5,1	2,4	2,6	-	-	-	-	-	-
2	5,5	5,1	5,0	5,1	4,9	4,6	5,0	4,7	4,5	5,9	5,8	5,4	5,3
3	kS	5,3	4,7	5,2	5,3	6,0	5,0	5,2	5,3	5,3	5,6	5,4	5,5
4	6,0	5,2	5,6	5,9	5,5	5,4	5,8	5,4	6,2	5,9	6,0	5,4	5,7
5	4,8	6,9	6,6	4,8	4,5	4,6	5,1	4,7	4,3	5,9	5,0	4,8	4,5
6	5,1	5,0	4,8	4,8	5,0	4,6	4,8	4,3	4,6	5,5	5,3	5,8	6,0
7	4,1	4,2	3,8	3,7	3,8	2,3	2,4	-	-	-	-	-	-
8	5,0	kS	5,6	5,3	4,4	4,4	5,4	3,5	4,7	5,1	kS	5,4	5,0
9	kS	4,4	4,9	4,9	4,3	3,9	4,6	4,0	4,9	5,2	5,1	5,5	4,5

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 1 C

Ca-Werte im Serum (mval/l), Vergleichstiere Gruppe A (siehe 4.1.1.)

	Koloniediät 1000 IE							Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	10	16	21	23	27	31
1	kS	5,0	5,1	5,1	4,6	5,0	4,8	5,1	5,7	5,3
2	kS	4,7	5,3	5,5	5,0	4,8	4,8	5,3	4,2	5,9
3	3,9	3,7	4,0	3,6	3,6	3,7	4,9	3,9	4,9	5,6
4	4,8	4,7	5,2	4,8	5,0	5,2	4,5	5,0	5,1	5,1
5	kS	4,6	4,6	5,0	4,6	4,8	4,6	4,7	4,7	5,1

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 2 A

P-Werte im Serum (mg/dl) Gruppe I (Ca↑ P↓)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät I			Diät I + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	-	7,1	6,3	7,5	7,0	6,8	5,7	4,3	4,0	7,8	4,8	5,7	4,3
2	-	4,9	7,0	5,1	4,9	1,9	2,6	3,3	3,6	7,0	6,5	5,6	6,1
3	-	4,6	8,2	7,6	8,8	7,9	5,0	7,7	6,2	7,5	6,3	5,4	-
4	-	4,4	7,6	7,9	6,7	3,4	7,2	5,0	5,8	7,1	-	-	-
5	-	6,4	9,0	6,9	8,2	6,3	3,1	5,6	6,8	7,0	5,2	6,9	4,6
6	-	5,2	7,8	5,0	4,6	6,6	3,1	1,0	2,4	8,7	5,8	5,4	6,3
7	-	5,7	8,0	5,5	5,6	6,5	6,2	3,9	4,2	6,5	7,5	5,8	3,6
8	-	5,7	8,9	5,5	7,9	5,9	7,3	6,8	10,7	8,3	7,9	7,7	7,7
9	-	6,8	10,3	7,2	9,5	4,8	8,4	8,2	6,5	8,9	9,2	7,3	7,7
10	-	8,5	12,9	7,4	10,2	3,0	6,7	5,3	9,4	7,4	7,5	7,6	3,9

Anhang: Tabelle 2 B

P-Werte im Serum (mg/dl) Gruppe II (Ca↓ P↑)

Tiere \ Woche	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät II			Diät II + 3000	Diät 0 +3000	Koloniediät 2000 IE		
	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	-	2,6	4,6	4,4	3,8	6,5	6,4	-	-	-	-	-	-
2	-	6,2	7,1	8,0	8,3	10,8	7,6	9,5	12,1	8,1	6,3	5,7	7,4
3	-	5,2	8,4	7,7	5,7	9,6	7,9	7,1	8,2	6,5	7,2	9,5	6,3
4	-	5,6	11,8	7,4	7,3	8,1	8,3	7,7	8,3	8,3	9,1	6,7	7,9
5	-	6,0	12,2	8,0	7,0	8,7	9,3	5,2	7,7	5,3	6,2	6,2	5,1
6	-	6,3	8,7	6,3	6,5	8,2	8,4	6,4	8,8	7,2	6,9	8,2	6,6
7	-	4,8	6,6	6,8	4,9	5,8	8,6	-	-	-	-	-	-
8	-	kS	12,4	7,0	9,9	10,5	10,5	11,1	19,9	8,6	kS	7,4	7,0
9	-	6,7	12,2	8,5	7,7	8,9	9,7	12,0	11,8	11,3	9,4	8,4	5,3

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 2 C

P-Werte im Serum (mg/dl), Vergleichstiere Gruppe A (siehe 4.1.1.)

	Koloniediät 1000 IE							Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	10	16	21	23	27	31
1	-	7,3	8,7	8,3	5,8	5,1	6,1	7,5	11,1	6,5
2	-	7,7	9,9	9,7	8,5	7,9	5,4	9,9	5,3	4,6
3	-	6,1	8,4	7,5	5,9	7,5	4,7	4,7	7,6	7,2
4	-	7,0	8,4	8,5	6,6	7,5	6,4	6,2	6,8	3,5
5	-	5,1	8,7	7,8	5,7	6,4	4,6	5,4	5,2	7,4

Anhang: Tabelle 3 A

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum (U/l) Gruppe I (Ca↑ P↓)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät II			Diät I + 3000	Diät II + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	164	153	155	109	134	204	1118	159	252	197	168	192	158
2	155	145	194	140	182	332	262	171	230	169	155	266	169
3	578	377	323	278	296	357	355	363	316	162	203	259	-
4	300	306	546	499	283	754	684	469	224	464	-	-	-
5	404	194	149	195	592	478	519	265	529	138	158	241	176
6	134	169	229	191	238	315	247	315	443	276	231	214	150
7	183	155	218	174	170	295	332	233	273	120	122	182	94
8	561	539	415	677	867	938	799	814	553	353	631	420	430
9	539	480	360	324	315	402	617	677	602	281	451	248	310
10	453	782	572	614	921	1190	1094	1070	751	501	413	404	236

Anhang: Tabelle 3 B

Die Aktivität der alkalischen Phophatase im Serum (U/1), Gruppe II(Ca↓ P↑)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 +3000	Diät 0		Diät II			Diät II + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	37	31
1	1194	1244	1866	1665	1810	2406	1672	-	-	-	-	-	-
2	228	218	323	254	313	288	411	355	271	182	140	170	139
3	ks	237	312	349	409	396	475	512	379	368	246	143	296
4	205	177	233	197	267	327	457	375	359	206	139	160	147
5	127	154	131	112	134	143	228	213	204	130	102	90	114
6	453	398	376	549	606	785	863	996	771	475	256	219	185
7	2650	618	3300	1111	2208	2568	2274	-	-	-	-	-	-
8	453	ks	748	920	1002	914	961	670	798	656	ks	452	305
9	ks	629	515	605	300	518	317	622	563	272	593	565	846

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 3 C

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase (U/l) im Serum, Vergleichstiere Gruppe A (siehe 4.1.1.)

	Koloniediät 1000 IE							Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	10	16	21	23	27	31
1	kS	701	712	603	879	508	403	796	533	341
2	kS	679	669	670	532	511	839	316	262	799
3	1656	1577	1780	1439	1394	1253	710	738	1391	589
4	457	486	640	650	kS	688	324	211	393	531
5	kS	511	819	757	843	699	473	220	501	668

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 4 A

25(OH)D im Serum (nmol/l): Tiere der Gruppe I (Ca↑ P↓)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 +3000	Diät 0		Diät I			Diät I + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	116	100	340	21	< 13	< 20	13	6	583	647	381	265	158
2	kS	99	360	15	< 13	< 20	39	13	666	687	468	136	240
3	20	45	93	24	< 13	< 20	46	36	518	575	403	219	kS
4	48	0	289	41	< 18	kS	< 30	5	552	140	-	-	-
5	70	9	kS	13	< 18	kS	< 30	5	336	559	154	120	184
6	18	133	259	83	kS	< 20	37	13	436	460	306	96	99
7	25	0	96	75	< 18	< 20	33	5	428	596	297	119	156
8	11	170	57	65	24	11	14	5	330	480	138	19	90
9	73	37	262	31	36	< 20	< 30	5	147	379	143	26	200
10	109	15	26	59	49	< 20	26	7	405	539	265	77	87

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 4 B

25(OH) D im Serum (nmol/l): Tiere der Gruppe II (Ca↓ P↑)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät II			Diät II + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Tiere \ Woche	-2	0	3	6	8	10	13	16	18	21	23	27	31
1	< 10	0	kS	24	< 13	< 20	< 10	-	-	-	-	-	-
2	kS	136	102	24	39	< 20	37	2	248	465	171	205	161
3	kS	125	285	68	61	< 20	73	21	280	836	303	114	189
4	37	122	320	24	27	< 20	37	5	450	578	307	193	216
5	< 10	102	296	24	16	< 20	44	5	333	535	374	220	180
6	22	24	3	59	12	< 20	39	5	282	498	182	155	198
7	< 10	21	6	18	8	< 20	< 10	-	-	-	-	-	-
8	kS	kS	345	58	67	< 20	< 30	5	314	554	kS	316	188
9	kS	11	103	42	245	< 20	< 30	5	119	350	101	58	49

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 4 C

25(OH)D im Serum (nmol/l): Vergleichstiere der Gruppe A (siehe 4.1.1.)

	Koloniediät 1000 IE							Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	10	16	21	23	27	31
1	kS	0	22	85	< 20	4	13	97	156	203
2	kS	27	88	88	44	5	36	80	33	0
3	< 10	kS	kS	32	< 20	5	6	64	63	125
4	< 10	39	126	45	kS	66	123	63	209	36
5	kS	0	kS	27	< 20	5	27	31	100	98

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 5 A

Parathormon im Serum (equl/l): Tiere der Gruppe I (Ca↑ P↓)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0			Diät I		Diät I + 3000	Diät 0 +3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	+3	+6	8	10	13	16*	18	21	23	27	31
1	992	701	900	1857	2314	403	2314	398	141	596	590	470	664
2	2854	2274	2184	3218	7890	1225	2008	2857	640	2756	772	497	890
3	>10000	3339	4983	>10000	>10000	>10000	3567	>10000	301	1075	672	1013	kS
4	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	5320	5947	179	5990	-	-	-	-
5	4084	3739	6760	>10000	>10000	4383	866	2292	338	1190	420	930	698
6	1602	709	2415	4756	4708	>10000	>10000	>10000	385	220	575	624	493
7	2111	1865	1529	2155	4558	4839	>10000	1852	440	976	535	1096	621
8	826	1080	988	1249	3960	1487	2549	>10000	901	2192	1195	2100	1076
9	1531	1984	1835	2098	3410	5719	4069	5830	369	2547	936	1365	474
10	1694	3330	1423	5000	6270	3607	6512	>10000	373	1916	901	1596	697

* siehe 5.2.6

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 5 B

Parathormon im Serum (equl/l): Tiere der Gruppe II (Ca↓ P↑)

	Koloniediät 1000 IE		Diät 0 + 3000	Diät 0		Diät II			Diät II + 3000	Diät 0 + 3000	Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	8	10	13	16*	18	21	23	27	31
1	>10000	>10000	1790	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-	-	-	-	-
2	936	1459	2404	2307	5213	7678	6536	>10000	6682	465	684	205	799
3	2300	1589	547	1396	>10000	3375	7575	>10000	1064	836	407	114	843
4	1756	1686	2706	2046	2740	6619	6658	>10000	4039	578	1070	193	1366
5	1456	1474	1473	2128	4326	>10000	>10000	>10000	3850	535	737	220	693
6	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	498	1484	155	698
7	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-	-	-	-	-
8	942	1098	1121	1850	5022	7466	>10000	>10000	7596	1372	kS	673	489
9	kS	841	1978	2635	2500	1506	3635	>10000	3868	3543	862	1986	2508

* siehe 5.2.6.

kS = kein Serum

Anhang: Tabelle 5 C

Parathormon im Serum (equl/l): Vergleichstiere der Gruppe A (siehe 4.1.1)

	Kolonniediät 1000 IE							Koloniediät 2000 IE		
Woche / Tiere	-2	0	3	6	10	16*	21	23	27	31
1	kS	2877	675	2293	5205	>10000	3466	2739	384	957
2	kS	1553	574	1225	2187	4160	3392	1378	186	2133
3	>10000	>10000	>10000	>10000	7793	>10000	>10000	3726	3530	863
4	1146	1583	1175	2557	kS	6784	2917	1868	384	3000
5	kS	1239	1988	3835	4588	5198	2262	396	1187	1505

* siehe 5.2.6.

kS = kein Serum

Bei allen, die die Anfertigung dieser Doktorarbeit ermöglicht haben, möchte ich mich herzlich bedanken:

Bei Herrn Prof. Dr. H. Zucker für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich gewährte Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. F. Deinhardt für die Möglichkeit, Tierversuche im Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie München durchführen zu können.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Horn und Herrn Dr. I. Marschner für die in der Medizinischen Klinik Innenstadt München durchgeführten Blutuntersuchungen, besonders bei Herrn Dr. I. Marschner für sein großes Interesse und seine wertvolle Hilfe.

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz für die Möglichkeit, an der chirurgischen Tierklinik der Universität München Röntgenaufnahmen anfertigen zu können.

Bei Frau Dr. C. Flurer und Frau Dr. R. Scheid für die Betreuung, die tatkräftige Hilfe und die vielen Anregungen.

Bei allen Mitarbeitern des Max von Pettenkofer-Instituts, besonders bei Frau R. Boos, für die angenehme Zusammenarbeit.

LEBENSLAUF

11.2.1956	als Tochter des Tierarztes Dr. Karl Lippegaus und seiner Frau Margarete, geb. Hornburg, in Hannover geboren
1963 - 1966	Besuch der Volksschule I in Sarstedt
1966 - 1975	Besuch des Goethegymnasiums in Hildesheim
30.4.1975	Abitur
WS 1976/77 und SS 1977	Studium der Tiermedizin an der Rijksuniversiteit Gent/Belgien
WS 1977/78	Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Fachbereich Tiermedizin
1982	Staatsexamen und Approbation als Tierärztin
1.8.1982 bis 31.8.1983	wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der tierärztlichen Fakultät und am Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, Anfertigung der vorliegenden Dissertation an beiden Instituten
seit Juli 1983	verheiratet mit dem Tierarzt Dr. Wolfgang Kaspar
seit 1.9.1983	wissenschaftliche Hilfskraft an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München